Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Note réglementaire

REG2006-11

Tébuconazole

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada, en vertu du *Règlement sur les produits antiparasitaires*, a accordé une homologation temporaire à la matière active tébuconazole et à sa préparation commerciale, le fongicide foliaire Folicur 432F qui contient 432 g/L de tébuconazole, pour combattre certaines maladies du blé causées par des pathogènes fongiques.

Cette note réglementaire résume les données examinées et expose les raisons justifiant la décision réglementaire concernant ces produits.

(also available in English)

Le 15 décembre 2006

Ce document est publié par la Division des nouvelles stratégies et des affaires réglementaires, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6605C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.pmra-arla.gc.ca
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
Télécopieur : 613-736-3758

ISBN : 978-0-662-73086-6 (978-0-662-73087-3)
Numéro de catalogue : H113-7/2006-11F (H113-7/2006-11F-PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2006

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Avant-propos

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada a accordé une homologation temporaire à la matière active de qualité technique (MAQT), le tébuconazole, et à sa préparation commerciale (PC), le fongicide foliaire Folicur 432F, pour combattre certaines maladies du blé causées par des pathogènes fongiques.

Sur demande, l'ARLA peut fournir aux organismes de surveillance et aux établissements de recherche les méthodes d'analyse des résidus de tébuconazole retrouvés dans l'environnement.

Cette homologation temporaire est conditionnelle aux études additionnelles que devra effectuer la société Bayer CropScience Inc. sur les résidus dans les aliments, le devenir dans l'environnement, la toxicologie environnementale et la valeur du fongicide. Après l'examen de ces nouveaux renseignements, l'ARLA publiera un projet de décision réglementaire et sollicitera les commentaires des parties intéressées avant d'arrêter sa décision.

Table des matières

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations 1
1.1 Description 1
1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active 1
1.3 Détails relatifs aux utilisations 3

2.0 Méthodes d'analyse 3
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle que fabriquée 3
2.2 Méthode d'analyse de la formulation 4
2.3 Méthodes d'analyse des résidus 4
2.3.1 Méthodes d'analyse des résidus présents dans l'environnement 4
2.3.2 Méthodes d'analyse de plusieurs résidus (MAPR) 5
2.3.3 Méthodes d'analyse des résidus dans les végétaux et les produits d'origine végétale 5
2.3.4 Méthodes d'analyse des résidus dans les aliments d'origine animale 7

3.0 Effets sur la santé humaine et animale 8
3.1 Résumé des essais toxicologiques 8
3.2 Détermination de la dose journalière admissible (DJA) 12
3.3 Dose aiguë de référence (DARf) 13
3.4 Choix d'une valeur de référence toxicologique : évaluation des risques associés à une exposition professionnelle ou occasionnelle 13
3.5 Effets sur la santé humaine et animale causés par l'exposition à la matière active ou à ses impuretés 15
3.5.1 Exposition professionnelle et risques connexes 15
3.5.2 Exposition résidentielle et risques connexes 18
3.5.3 Exposition occasionnelle et risques connexes 18

4.0 Résidus 19
4.1 Résumé sur les résidus 19
4.1.1 Nature des résidus dans les végétaux 19
4.1.2 Accumulation dans les cultures de rotation en milieu clos 22
4.1.3 Accumulation dans les cultures de rotation sur le terrain 24
4.1.4 Nature des résidus chez les animaux 24
4.1.5 Données sur la stabilité à l'entreposage de matrices végétales et animales 28
4.1.6 Essais sur les cultures au champ 28
4.1.7 Aliments transformés destinés à la consommation humaine ou animale 29
4.1.8 Viande, lait, volaille et œufs 30
4.1.9 Évaluation du risque alimentaire 30

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement 31
5.1 Propriétés physico-chimiques pertinentes pour l'environnement 31
5.2 Transformation abiotique 32
5.3 Biotransformation 32
5.4 Mobilité 33
5.5 Dissipation et accumulation au champ 33
5.6 Bioaccumulation 34
5.7 Résumé du comportement et du devenir en milieu terrestre 34
5.8 Résumé du comportement et du devenir en milieu aquatique 35
5.9 Concentrations prévues dans l'environnement 36
5.9.1 Sol 36
5.9.2 Systèmes aquatiques - Pulvérisation hors cible directe 36
5.9.3 Eau potable 36
5.9.4 Végétation et autres sources d'alimentation 37

6.0 Effets sur les espèces non ciblées 37
6.1 Effets sur les organismes terrestres 37
6.2 Effets sur les organismes aquatiques 41
6.3 Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées 43
6.4 Caractérisation des risques 43
6.4.1 Comportement dans l'environnement 43
6.4.2 Organismes terrestres 44
6.4.3 Organismes aquatiques 48
6.5 Données manquantes requises 48
6.6 Atténuation des risques 49

7.0 Efficacité 52
7.1 Efficacité contre les organismes visés ou d'après l'effet obtenu 52
7.1.1 Utilisation prévue 52
7.1.2 Mode d'action 52
7.1.3 Description du problème parasitaire 52
7.1.4 Efficacité contre les organismes nuisibles 56
7.1.5 Volume total de produit pulvérisé 62
7.2 Phytotoxicité pour les plantes cibles ou les produits végétaux cibles 62
7.3 Incidences sur les cultures subséquentes et adjacentes ainsi que sur les végétaux ou les produits d'origine végétale traités, utilisés à des fins de multiplication .. 63
7.4 Aspects économiques 63
7.5 Durabilité 63
7.5.1 Examen des solutions de rechange 63
7.5.2 Compatibilité avec les pratiques de gestion en vigueur, y compris la lutte antiparasitaire intégrée 64
7.5.3 Contribution à l'atténuation des risques 65
7.5.4 Renseignements sur l'acquisition réelle ou potentielle d'une résistance . 65
7.6 Conclusions 66
7.6.1 Résumé 66

8.0 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 67

9.0 Décision réglementaire 68
9.1 Modifications des étiquettes et recommandations 68
9.1.1 Tébuconazole de qualité technique 68
9.1.2 Fongicide foliaire Folicur 432F 68
9.2 Exigences additionnelles en matière de données 72

Liste des abréviations 75

Annexe I Toxicologie 79
Tableau 1 Résumé d'ensemble 79

Annexe II Résumé de l'exposition professionnelle 99
Tableau 1 Valeurs estimatives d'exposition et ME pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application du fongicide foliaire Folicur 432F sur le blé (en système OUVERT) 99
Tableau 2 Valeurs estimatives d'exposition d'après la PHED et ME pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application du fongicide foliaire Folicur 432F sur le blé (en système FERMÉ) 100
Tableau 3 Valeurs estimatives d'exposition d'après la PHED et ME pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application du fongicide foliaire Folicur 432F sur le blé 100
Tableau 4 DJMV et valeurs estimatives du risque de cancer pour les agriculteurs et les spécialistes de l'épandage terrestre et aérien exposés au fongicide foliaire Folicur 432F pendant les activités de mélange et de chargement en système ouvert et d'application du produit 101
Tableau 5 Valeurs estimatives de l'exposition après traitement et ME pour les travailleurs agricoles retournant dans les champs de blé traités avec le fongicide foliaire Folicur 432F 101
Tableau 6 Valeurs estimatives de la DJMV et du risque de cancer pendant les activités post-traitement (comme le dépistage)* 102
Tableau 7 Nombre et emplacement des essais supplémentaires sur les cultures au champ 102
Tableau 8 Nombre et emplacement des essais supplémentaires sur les cultures au champ (réduction de 25 %) 102

Annexe III Résidus 103

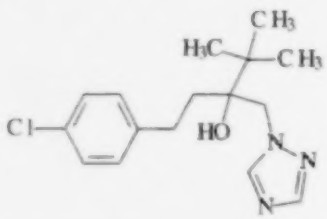
Annexe IV Évaluation environnementale 119
Tableau 1 Propriétés physico-chimiques de la matière active pertinentes pour l'environnement 119
Tableau 2 Devenir et comportement en milieu terrestre 119
Tableau 3 Devenir et comportement en milieu aquatique 120
Tableau 4 Principales données de modélisation sur les eaux souterraines et les eaux de surface utilisées dans l'évaluation de niveau 1 du tébuconazole ... 121
Tableau 5 Concentrations estimatives de tébuconazole (niveau 1) dans les sources potentielles d'eau potable 121
Tableau 6 Principales données de modélisation sur les eaux souterraines et les eaux de surface utilisées dans l'évaluation du tébuconazole de niveau 2 ... 122
Tableau 7 CPE de niveau 2 pour le tébuconazole dans les sources potentielles d'eau potable 122
Tableau 8 CPE de niveau 2 pour le tébuconazole dans l'eau potable (blé 126 g m.a./ha) 123
Tableau 9 CPE maximale dans la végétation et chez les insectes après une pulvérisation hors cible directe 123
Tableau 10 CPE maximale dans le régime alimentaire des oiseaux et des mammifères 124
Tableau 11 Effets sur les organismes terrestres 124
Tableau 12 Effets sur les organismes aquatiques 127
Tableau 13 Schéma de classification du risque environnemental 128
Tableau 14 Risques pour les organismes terrestres 129
Tableau 15 Risques pour les organismes aquatiques 130
Tableau 16 Méthodes d'analyse des résidus dans l'environnement 131

Références 133

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description

Identification de la MAQT

Matière active		Tébuconazole
Fonction		Fongicide
Nom chimique		
1.	Union internationale de chimie pure et appliquée	(RS)-1-p-chlorophényl-4,4-diméthyl-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)pentan-3-ol
2.	Chemical Abstracts Service (CAS)	(±)-α-[2-(4-chlorophényl)éthyl]-α-(1,1-diméthyléthyl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-éthanol
Numéro CAS		107534-96-3
Formule moléculaire		$C_{16}H_{22}ClN_3O$
Masse moléculaire		307.81
Formule développée		
Pureté nominale de la matière active		95 % (limites : 93 - 99,9 %)
Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre		Le tébuconazole de qualité technique ne renferme aucune impureté ni aucun microcontaminant appartenant à la catégorie des substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST).

1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active

Produit de qualité technique : tébuconazole

Propriété	Résultat	Commentaires
Couleur et état physique	Solide cristallin allant d'incolore à havane	
Odeur	Inodore à légèrement aromatique	
Point ou plage de fusion	104,7 °C	

Propriété	Résultat	Commentaires
Point ou plage d'ébullition	Sans objet. Le produit est solide.	
Densité	1.202	
Pression de vapeur à 20 °C	$1,3 \times 10^{-6}$ pascal (Pa)	Non volatil
Constante de la loi d'Henry à 20 °C	$1,434 \times 10^{-10}$ atm·m³/mol	Non volatil à partir de plans d'eau ou de sols humides
Spectre d'absorption dans l'ultraviolet (UV) et le visible	Absorption maximale à 220,8 nanomètres (nm) dans une solution tampon d'acétonitrile, à pH 4, 7 et 9 Pas d'absorption à $\lambda > 300$ nm	Faible potentiel de phototransformation
Solubilité dans l'eau (mg/L)	**Solubilité** — **Température** 21 — 10 °C 32 — 20 °C 52 — 40 °C	Soluble dans l'eau; possibilité de lessivage et de ruissellement
Solubilité dans les solvants organiques à 20 °C	**Solvant** — **g/L** Hexane — 0,08 Toluène — 57 2-propanol — 99 CH_2Cl_2 — > 200 Acétone — > 200	
Coefficient de partage *n*-octanol-eau (K_{oe})	$K_{oe} = 5\,000$ $\log K_{oe} = 3,70$	Potentiel de bioconcentration et de bioaccumulation
Constante de dissociation (pK_a)	Sans objet. Ne se dissocie pas.	Pas de groupe fonctionnel dissociable
Stabilité (température, métal)	Compatible avec le verre, l'acier revêtu de phénoplaste, le laiton, l'acier inoxydable, l'aluminium, le papier kraft, le polyéthylène. Non compatible avec le fer blanc et l'acier noir. Stable à la chaleur. Aucun changement constaté après trois ans d'entreposage dans des conditions ambiantes.	

Préparation commerciale : fongicide foliaire Folicur 432F

Propriété	Résultat
Couleur	Blanc nuancé
Odeur	Légère odeur caractéristique de moisi
État physique	Liquide
Type de formulation	Suspension aqueuse
Garantie	Tébuconazole, 432 g/L (nominale), limites : 420 - 445 g/L

Propriété	Résultat
Produits de formulation	Ne contient aucun produit de formulation figurant dans la liste 1 de matières inertes de la Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis ou appartenant à la catégorie des substances de la voie 1 de la PGST. Un des produits de formulation contient un ingrédient figurant dans la liste 2 de l'EPA, dans une proportion maximale de 0,0072 %.
Contenant et description	Polyéthylène haute densité; 10 L
Densité apparente	1,12 g/cm^3 à 20 °C
pH	9,0 (suspension de 10 % dans l'eau distillée)
Potentiel d'oxydo-réduction	Ce produit ne contient pas d'agent fortement oxydant ou réducteur.
Stabilité à l'entreposage	D'après les résultats d'une étude de stabilité à l'entreposage d'une durée d'un an (conditions non contrôlées), la matière active (m.a.) est stable (la perte relative de m.a. était de 0,7 %).
Explosivité	Ce produit ne présente pas de risque d'explosion.

1.3 Détails relatifs aux utilisations

Le fongicide Folicur (contenant 432 g/L de tébuconazole) est un produit systémique que l'on propose d'utiliser sur le blé. On le recommande pour la répression de la brûlure de l'épi causée par *Fusarium* et pour supprimer un certain nombre de maladies foliaires, notamment les rouilles (rouille brune, rouille noire, rouille jaune du blé), la septoriose du blé, la tache helminthosporienne et l'oïdium, par pulvérisation terrestre ou aérienne. La dose maximale d'application est de 292 millilitres de produit par hectare (ml/ha), ce qui équivaut à 126 g m.a./ha. Le produit ne doit être utilisé qu'une seule fois par année, entre la fin du stade végétatif et la fin de la floraison.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle que fabriquée

Le demandeur a utilisé les méthodes de chromatographie liquide haute performance avec détection ultraviolet (CLHP-UV) et de chromatographie en phase gazeuse et détecteur à ionisation de flamme (CG-DIF) pour le dosage (avec étalon externe) de la m.a. et des impuretés contenues dans cinq lots et un échantillon composite. Les méthodes étaient suffisamment précises et se sont révélées adéquates pour les dosages. L'identité de tous les composants a pu être confirmée en comparant les temps de rétention obtenus par CLHP ou CG à ceux d'étalons de référence correspondants, lesquels ont été caractérisés par résonnance magnétique nucléaire de l'hydrogène (RMN-^{1}H), infrarouge, UV ou spectrométrie de masse (SM).

2.2 Méthode d'analyse de la formulation

Le demandeur a utilisé la méthode de CG-DIF pour le dosage (avec étalon interne) de la n..a. dans la formulation. L'ARLA juge que cette méthode est suffisamment spécifique, comme l'indiquent les chromatogrammes fournis par le demandeur (écart-type relatif = 1,62 %) et précise (récupération moyenne = 99,7 %) pour servir de méthode d'analyse aux fins de vérification réglementaire.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

2.3.1 Méthodes d'analyse des résidus présents dans l'environnement

Composé d'origine et produits de transformation : Sol
Le demandeur a présenté une méthode d'extraction, d'épuration et de détection pour l'analyse du tébuconazole dans le sol et le gazon en plaques. Dans le cadre de ce protocole, les échantillons sont extraits au moyen d'un appareil d'extraction Soxtec avec une solution 70:30 de méthanol:eau. Ils sont ensuite dilués et filtrés avant analyse. Une méthode d'analyse validée (CLHP/électronébulisation d'ions positifs-SM/SM) a été mise au point pour quantifier le tébuconazole dans le sol et le gazon en plaques. On a procédé à la chromatographie en phase liquide sur une colonne de 5 µm Phenomenex Prodigy 5 ODS-3, 125 × 4,6 mm, avec un gradient de phase mobile composé de 5 mm d'acétate d'ammonium et de méthanol. L'analyse quantitative s'est faite à l'aide d'un étalon interne (tébuconazole marqué avec un isotope) et on a confirmé l'identité des produits par comparaison des temps de rétention obtenus à ceux d'un étalon ainsi que par SM. Les taux de récupération, aux deux niveaux d'enrichissement (de 0,01 à 0,10 µg/g), variaient de 95,5 à 99,5 % dans le sol et de 94,8 à 106,9 % dans le gazon. La limite de détection (LD) pour les deux types d'échantillons était inférieure à 0,01 µg/g. L'ARLA juge que cette méthode est suffisamment sensible, précise et exacte à des fins de dosage.

Composé d'origine et produits de transformation : Sédiments
Le demandeur a présenté une méthode d'extraction, d'épuration et de détection pour l'analyse du tébuconazole dans les sédiments. Dans le cadre de ce protocole, les échantillons sont extraits à deux reprises avec de l'acétate d'éthyle et la couche organique est isolée et évaporée à sec. Le résidu est reconstitué dans le toluène, purifié par passage dans une colonne de gel de silice, concentré et ensuite dilué dans l'acétate d'éthyle avant analyse.

Une méthode d'analyse validée (CG-détecteur thermo-ionique) a été mise au point pour quantifier le tébuconazole dans le sédiment. On a procédé à la CG à l'aide d'une colonne de silice fondue (0,1 µm) 1701-CB, 10 m × 0,25 mm. L'analyse quantitative s'est faite à l'aide d'un étalon externe (tébuconazole) et on a confirmé l'identité des produits par comparaison des temps de rétention à ceux de l'étalon. Les taux de récupération au cours des cinq étapes d'enrichissement, de 0,05 à 1,0 µg/g, variaient de 75,0 à 112,5 %. La LD était inférieure à 0,05 µg/g. L'ARLA juge que cette méthode est suffisamment sensible, précise et exacte à des fins de dosage.

Le tableau 16 de l'annexe III présente un résumé des méthodes d'analyse utilisées pour détecter le tébuconazole dans le sol, l'eau, les sédiments et le biote (matrices végétale et animale).

2.3.2 Méthodes d'analyse de plusieurs résidus (MAPR)

Les chercheurs ont analysé le tébuconazole selon les protocoles A, C, D, E et F du volume I du *Pesticide Analytical Manual* (PAM) de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis. Les résultats montrent que la récupération du tébuconazole était trop faible, donnant lieu à un degré d'exactitude inacceptable ou à de l'interférence, ce qui ne permet pas le dosage de la substance à analyser. Le protocole B n'a pas été utilisé car le tébuconazole n'est pas un acide et ne possède pas de groupe phénol. Le métabolite t-butylhydroxy tébuconazole (HWG 2061; hydroxy tébuconazole) a été analysé selon les protocoles A, B, C, D, E et F du volume I du PAM (FDA). Les résultats indiquent soit que la substance à analyser n'a pas produit de réponse chromatographique, soit qu'il y a eu des problèmes d'interférence; les analyses répétées ont donné de très faibles taux de récupération et une très mauvaise précision. Les données obtenues avec la MAPR indiquent que le tébuconazole et son métabolite t-butylhydroxy tébuconazole (HWG 2061; hydroxy tébuconazole) n'ont pas été récupérés par le biais des protocoles A, B, C, D, E et F du volume 1 du PAM. Par conséquent, la MAPR ne peut être utilisée aux fins de vérification réglementaire.

2.3.3 Méthodes d'analyse des résidus dans les végétaux et les produits d'origine végétale

Aux fins de réglementation et d'évaluation des risques, on a défini le tébuconazole comme étant le résidu préoccupant (RP). Le demandeur a proposé trois méthodes d'analyse des résidus de tébuconazole dans des matrices végétales.

La méthode 94295, utilisée à des fins d'obtention de données, a servi à l'analyse des résidus de tébuconazole dans des matrices végétales (bananes, arachides, orge, avoine, seigle, blé et raisin), dans le sol et l'eau. Les résidus, extraits des tissus végétaux avec de l'acétone ou une solution d'acétone et d'eau, ont été filtrés, soumis à un partage dans le dichlorométhane et à une épuration sur une colonne de gel de silice. Le dosage du tébuconazole s'est fait par CG avec détecteur thermo-ionique azote-phosphore; la réponse de détection entre 0,1 - 50 nanogrammes (ng) par injection était linéaire. Les taux de récupération étaient de l'ordre de 80 à 104 % pour les échantillons enrichis avec du tébuconazole de 0,05 partie par million (ppm) à 0,5 ou 5,0 ppm. La limite de quantification (LQ) a été établie à 0,05 ppm. À noter que dans l'étude sur l'accumulation sur le terrain dans une culture de rotation, on fait état d'une LQ de 0,01 ppm pour la méthode dans le cas de grains de blé, comme l'ont validé des expériences de récupération effectuées en parallèle.

La méthode 101341 a été utilisée pour l'obtention de données ainsi qu'à titre de méthode de vérification réglementaire. On a extrait les résidus de tébuconazole dans des matrices de céréales (échantillons de blé, d'orge et d'avoine) par mélange avec une solution d'acétone et d'eau. Après l'épuration, les résidus obtenus ont été dissous dans l'acétate d'éthyle et quantifiés par CG avec détecteur thermo-ionique azote-phosphore. On a établi la LQ de cette méthode de dosage du tébuconazole à 0,01 ppm pour les échantillons de fourrage vert, de grains et de paille d'orge et

d'avoine. Pour le blé, la LQ était de 0,01 ppm pour les échantillons de fourrage vert, de 0,03 ppm pour les grains et de 0,02 ppm pour la paille. Cette méthode a donné de bons taux de récupération (80 ± 7 % dans le fourrage vert, 97 ± 5 % dans les grains et 97 ± 7 % dans la paille). Les écarts-types des taux de récupération obtenus après enrichissement à la LQ semblent indiquer une répétabilité satisfaisante pour la méthode. On a constaté une bonne linéarité (coefficient de corrélation, r = 0,9996) dans la plage de concentrations de 0,025 à 2,5 µg/ml pour le tébuconazole. Les chromatogrammes représentatifs des matrices de contrôle indiquaient peu d'interférence dans la zone d'élution. Les pics des co-agents d'extraction étaient bien définis et d'une bonne résolution.

La validation par un laboratoire indépendant (VLI) a permis de confirmer la méthode soumise par le demandeur pour l'analyse des résidus de tébuconazole dans diverses matrices végétales (coques d'arachides, pâte de neutralisation, foin, tourteau et huile d'arachides), indiquant une bonne reproductibilité de la méthode.

On a évalué l'efficacité d'extraction de la méthode d'analyse des résidus utilisée pour détecter le tébuconazole dans les cultures en se servant de matrices contenant des résidus radioactifs vieillis de ^{14}C tébuconazole issus des études du métabolisme dans les arachides et le blé. Le taux d'efficacité d'extraction obtenu pour cette méthode analytique était de l'ordre de 80 à 107 % pour le fourrage d'arachides, de 103 % pour les coques d'arachides, de 98 % pour le tourteau d'arachides et de 96 % pour la paille de blé. La méthode analytique (méthode 101341) a donc été adéquatement validée pour le dosage et la vérification réglementaire du tébuconazole dans les matrices végétales.

La méthode 108114 a servi à des fins d'obtention de données, pour l'analyse des résidus de tébuconazole dans les matrices de blé, de tomates, de maïs sucré, de maïs grain et de soya. Les résidus ont été extraits des matrices végétales avec une solution d'acétone et d'eau, filtrés puis dilués à nouveau avec de l'acétone et de l'eau. Une aliquote de l'extrait dilué a ensuite été mélangée à un volume égal d'un étalon interne de [$^{15}N_3$] tébuconazole; le tébuconazole a été analysé par CLHP avec spectrométrie de masse quadripolaire en trois étapes et mode de contrôle sélectif de réaction par ions positifs. On a procédé à la quantification du tébuconazole en comparant les taux de réponse du tébuconazole (rapport masse/charge [m/z] 70, descendant de m/z 308) par rapport à ceux de l'étalon interne [$^{15}N_3$] tébuconazole (m/z 73, descendant de m/z 311).

Le demandeur fait état d'une LQ de la méthode de 0,01 ppm pour des matrices de blé, de tomates, de fourrage et de grains de maïs grain, de fourrage, d'épis et de fourrage de maïs sucré, du fourrage et de graines de soya; ainsi que d'une LQ de 0,02 ppm pour les matrices de fourrage de maïs grain et de foin de soya. Les taux de récupération des résidus de tébuconazole dans les matrices végétales enrichies à des concentrations allant de 0,01 à 20 ppm étaient de l'ordre de 78 à 116 % ± 1 - 14 % (écart-type). Toutes ces données se situent dans la plage de 70 à 120 % ± 20 % (écart-type) indiquant que la précision et la répétabilité de la méthode sont acceptables. On a constaté une bonne linéarité de la réponse du détecteur (coefficient de corrélation, r = de 0,9992 à 1) dans la plage de 0,002 à 0,4 ppm pour le tébuconazole dans diverses matrices végétales. On s'est assuré de la spécificité de la méthode en ce qui a trait à la

substance à analyser, le tébuconazole, en utilisant la SM avec détecteur spécifique. L'ARLA juge que la méthode 108114 est acceptable pour l'obtention de données sur : les grains, le fourrage, le foin et la paille de blé; les tomates; le fourrage, les grains et le fourrage de maïs grain; le fourrage et les épis de maïs sucré; le fourrage, le foin et les graines de soya.

Étude sur l'interférence

Le titulaire d'homologation a fourni des renseignements sur des essais portant sur 119 composés contenant de l'azote ou du phosphore ou les deux, et qui ont des limites maximales de résidus (LMR) homologuées aux États-Unis dans le blé, le raisin, l'orge, les arachides ou les graminées, afin d'en étudier l'interférence avec l'analyse du tébuconazole dans les mêmes conditions de CG que celles décrites dans la méthode de vérification réglementaire proposée pour les végétaux (méthode 101341). Les résultats ont montré que ces composés n'interféraient pas avec l'analyse du tébuconazole dans le cadre de cette méthode.

2.3.4 Méthodes d'analyse des résidus dans les aliments d'origine animale

En ce qui concerne les animaux, on a défini le tébuconazole et son métabolite hydroxy-tébuconazole comme étant les RP aux fins de l'évaluation des risques et de la vérification réglementaire. Le demandeur n'a proposé qu'une seule méthode pour l'analyse des résidus de tébuconazole dans les matrices animales.

La méthode 101316 a servi aux fins d'obtention de données et de vérification réglementaire. Les résidus dans des échantillons de foie, de reins, de muscles et de lait de bovin, et des échantillons de foie, de muscles, d'œufs, de gras et de peau de poulet, ont été traités par extraction avec du méthanol ou de l'hexane et du méthanol. Ils ont été filtrés et le filtrat a été soumis au partage dans le dichlorométhane et l'eau. Les extraits aqueux ont été hydrolysés pour solubiliser le HWG 2061 conjugué. Les extraits ont été purifiés par chromatographie de perméation sur gel, puis sur silice, Florisil ou CLHP. Le tébuconazole a été dosé par chromatographie gaz liquide avec détection thermo-ionique azote-phosphore. Le métabolite HWG 2061 a été traité par dérivation (groupe hydroxy t-butyl) pour former le monosilyl oxyde de diéthyle avant la quantification par CPG; on a utilisé la CG-SM (Selected Ion Monitoring ou SIM) pour confirmer la présence de tébuconazole et de HWG 2061. La LQ de la méthode pour le tébuconazole et le HWG 2061 était de 0,1 ppm (tissus de bovin et de volaille, œufs) et de 0,05 ppm (lait). Cette méthode a donné des résultats satisfaisants en ce qui concerne les taux de récupération et la répétabilité (70 à 120 ± 20 %) pour l'analyse des matrices d'animaux d'élevage. Les chromatogrammes représentatifs de matrices de bétail témoins n'ont pas indiqué d'interférences significatives. Les pics du tébuconazole et du HWG 2061 étaient bien définis et symétriques. On a constaté une bonne linéarité (coefficient de corrélation, $r = 0,9996$) dans la plage de 0,025 à 0,2 µg/ml pour le tébuconazole et le HWG 2061 dans les matrices de tissus, de lait et d'œufs.

La VLI confirme que la méthode du demandeur a une bonne fiabilité et reproductibilité pour le dosage des résidus de tébuconazole et du métabolite HWG 2061 dans les matrices d'animaux d'élevage.

On a examiné l'efficacité de la méthode analytique d'extraction des résidus de tébuconazole et de HWG 2061 dans des matrices d'animaux. Des échantillons radioactifs de tissus, de lait et d'œufs provenant des études sur le métabolisme chez la chèvre et la poule ont été utilisés. On a pu démontrer que la méthode analytique était en mesure d'extraire au moins 97 % de la radioactivité totale contenue dans les échantillons. La méthode 101316 a donc été correctement validée (y compris la radiovalidation) pour le dosage et la vérification réglementaire du tébuconazole et du métabolite HWG 2061 dans les matrices animales.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Résumé des essais toxicologiques

L'ARLA a procédé à un examen détaillé de la base de données toxicologiques sur le tébuconazole. La base de données était complète et comprenait l'ensemble des études de toxicité actuellement requises aux fins de l'homologation. Les études ont été effectuées conformément aux protocoles d'essais internationaux en vigueur et aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL). L'ARLA estime que la qualité scientifique des données est acceptable et considère la base de données suffisante pour définir la majorité des effets toxiques pouvant résulter de l'exposition à ce produit chimique.

On a constaté que la toxicité aiguë du tébuconazole de qualité technique était légère lors d'exposition par voie orale et faible par voie cutanée ou par inhalation. Il y avait des signes cliniques de neurotoxicité à des doses élevées dans le cadre des études sur la toxicité orale aiguë. Le produit était très peu irritant pour les yeux, non irritant pour la peau, et il n'a pas causé de sensibilisation cutanée.

On a constaté que la toxicité aiguë du produit de formulation, le Folicur 432F, était faible lors d'exposition par voies orale et cutanée ainsi que par inhalation. Le produit s'est avéré très peu irritant pour les yeux, légèrement irritant pour la peau, et il n'a pas causé de sensibilisation cutanée.

Le tébuconazole, administré par voie orale à des rats en dose unique ou en 14 doses quotidiennes, a été absorbé par le tractus gastro-intestinal et s'est accumulé dans la bile d'où il a été réintroduit dans les intestins par la circulation entérohépatique pour ensuite être éliminé dans les fèces. L'excrétion du produit chimique dans l'urine était également importante. L'excrétion par les voies respiratoires était très faible. Il restait très peu du produit dans le plasma pour une distribution dans les organes et les tissus. L'absorption, la distribution et l'excrétion du tébuconazole ne dépendaient pas de la dose administrée (DA) ou du dosage quotidien multiple; cependant, le mode d'élimination variait selon le sexe, les femelles éliminant plus de radioactivité dans l'urine et moins dans les fèces par rapport aux mâles.

Chez le rat, le tébuconazole a été complètement métabolisé dans les 48 à 72 heures (h) après l'administration, donnant deux alcools et un acide. Un alcool a subi une conjugaison pour donner un sulfate et un glucuronide et a ensuite été converti en triol, tandis que l'acide a été modifié en acide-cétone. Il y a aussi eu clivage du tébuconazole pour donner un triazole libre comme métabolite mineur dans l'urine.

Dans le cadre des études de toxicité cutanée à court terme, les chercheurs n'ont observé aucune toxicité systémique chez les lapins (étude d'une durée de 3 semaines). La dose sans effet nocif observé (DSENO) était > 250 milligrammes par kilogramme de poids corporel par jour (mg/kg p.c./j). Dans une autre étude de 3 semaines sur la toxicité cutanée chez les lapins, la dose sans effet observé (DSEO) se chiffrait à 1 000 mg/kg p.c./j (la seule dose à l'essai), sans aucune toxicité systémique.

Dans le cadre d'une étude de 3 semaines sur la toxicité par inhalation, les chercheurs ont obtenu une DSENO de 0,1558 mg/L/j (équivalent à 42,3 mg/kg p.c./j). Ils ont constaté une augmentation de l'activité de la N-déméthylase et de l'horripilation à cette dose, mais n'ont pas considéré ces effets comme étant nocifs.

Les études de toxicité orale à court terme (28 et 90 j) chez des souris et des rats ont indiqué que le foie est l'organe le plus affecté. Les chercheurs ont observé une augmentation du poids du foie, de l'activité enzymatique (phosphatase alcaline, aminotransférases, N- et O-déméthylase, cytochrome P450), de la concentration de triglycérides dans le plasma et des effets histopathologiques (accumulation de lipides). Ces effets étaient plus prononcés chez les femelles que chez les mâles. Dans les deux études, ils ont constaté que les glandes surrénales étaient affectées, les effets se manifestant par la formation de vacuoles et de cellules hypertrophiées. Dans les études de 28 et 90 j chez les rats, les DSENO se chiffraient respectivement à 30 et 7,5 mg/kg p.c./j.

Dans le cadre des deux études alimentaires (13 semaines et 1 an) effectuées chez les chiens, le tébuconazole a eu certains effets sur le cristallin (cataractes et dégénérescence du cristallin). Le foie, la rate et les glandes surrénales étaient également affectés tel qu'indiqué par la présence de grandes quantités de pigments ferriques et ferreux (hémosidérine) dans le foie et la rate (un effet nocif) et la formation de vacuoles dans les glandes surrénales. Les DSENO se chiffraient à 7,2 mg/kg p.c./j pour l'étude de 13 semaines, à 1,05 mg/kg p.c./j pour la première étude d'un an et à 2,96 mg/kg p.c./j pour la 2^{e} étude d'un an chez les chiens.

Les chercheurs ont étudié le potentiel cancérigène du tébuconazole chez les rats et les souris. Dans une étude sur la toxicité chronique et le potentiel cancérigène chez les rats, ils n'ont constaté aucun pouvoir oncogène à des doses allant jusqu'à 300 ppm (16,0 mg/kg p.c./j) inclusivement. Ils ont établi la DSENO pour la toxicité chronique à 100 ppm (4,7 mg/kg p.c./j) d'après les effets du traitement sur le p.c. (diminution autant chez les mâles que les femelles) et sur le poids des glandes surrénales (diminution du poids chez les femelles). Les effets liés au traitement observés à 1 000 ppm comprenaient une augmentation du contenu ferrique et ferreux de la rate, une induction enzymatique dans le foie et une dégénérescence corticale des glandes surrénales. À la fin de l'étude, les chercheurs ont constaté une légère augmentation non

significative d'adénomes et de carcinomes (combinés) dans les cellules C de la thyroïde, chez les mâles seulement. Toutefois, les résultats se situaient dans la plage des données historiques de contrôle fournies. Le tébuconazole n'a donc pas été considéré comme étant cancérigène chez les rats.

Dans le cadre des études sur la toxicité chronique et le potentiel cancérigène chez les souris, les chercheurs ont établi la DSENO pour la toxicité chronique à 60 ppm (21,6 mg/kg p.c./j) d'après les effets liés au traitement sur le foie (vacuolisation périporte, augmentation de la bilirubine dans le plasma à 12 et 21 mois aux doses supérieures à 60 ppm). Dans une deuxième étude sur la toxicité chronique chez la souris, la DSENO correspondant au pouvoir cancérigène se chiffrait à 500 ppm (84,9 mg/kg p.c./j), d'après l'incidence accrue chez les deux sexes d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires et d'adénomes et de carcinomes combinés constatée à la dose de 1 500 ppm (279 mg/kg p.c./j). Les chercheurs n'ont pas déterminé de DSENO pour la toxicité systémique. Le tébuconazole ne s'est pas révélé génotoxique. En raison de l'incertitude concernant le mode d'action menant aux tumeurs observées chez les souris, on a estimé qu'il était approprié d'avoir recours à une approche linéaire (extrapolation à dose faible) pour évaluer le risque de cancer. On a donc calculé les indices de risque du tébuconazole (Q1*) pour les adénomes et carcinomes combinés des cellules hépatiques chez les souris.

Dans le cadre d'une étude sur la reproduction portant sur deux générations, les chercheurs ont établi à 300 ppm (24,4 mg/kg p.c./j) la DSENO pour la toxicité maternelle et reproductive, d'après la diminution du gain de poids corporel (GPC) observé chez les mères, la diminution de la viabilité des jeunes, des indices de lactation et du poids des petits à la naissance à 84,8 mg/kg p.c./j. Bien que les DSENO et DMENO (dose minimale entraînant un effet nocif observé) étaient les mêmes pour les parents et les petits, certains effets chez les petits (diminution de la viabilité) ont été considérés comme étant plus importants que ceux observés chez les parents (diminution du GPC), suggérant qu'il s'agit d'une plus grande sensibilité qualitative chez la progéniture. Dans une étude sur le développement chez les rats, le tébuconazole n'a pas été considéré comme étant tératogène. La DSENO pour la toxicité maternelle était de 23 mg/kg p.c./j d'après l'observation d'une diminution du GPC et de la consommation alimentaire (CA) et d'une augmentation du poids du foie à la DMENO de 47,5 mg/kg p.c./j. La DSENO pour la toxicité sur le développement était de 47,5 mg/kg p.c./j d'après l'augmentation des résorptions fœtales, la diminution du nombre de fœtus vivants, la diminution du poids fœtal et l'incidence accrue d'anomalies viscérales (fluide dans la cavité thoracique) et squelettiques (corps vertébraux thoraciques en deux parties ou en forme d'haltère) constatées à la DMENO de 99,8 mg/kg p.c/j.

Dans le cadre des études de toxicité sur le plan du développement chez les souris et les lapins, les chercheurs ont constaté des augmentations qualitatives de la sensibilité du fœtus d'après la présence de malformations aux doses entraînant une toxicité minimale pour les mères. Chez les souris, la DSENO maternelle se chiffrait à 10 mg/kg p.c./j d'après l'observation d'une légère vacuolisation du foie et une très minime augmentation de l'activité enzymatique hépatique. La DMENO maternelle était de 30 mg/kg p.c./j, d'après une augmentation des pertes post-implantation. La DSENO sur le plan du développement était de 10 mg/kg p.c./j, d'après l'incidence accrue de graves malformations observées à la DMENO de 30 mg/kg p.c./j et au-delà, y compris l'absence partielle du crâne à 30 mg/kg p.c./j, et la naissance d'avortons,

l'exencéphalie et la présence de fentes palatines à 100 mg/kg p.c./j. On avait déja observé une incidence accrue de cas de fente palatine à une dose équivalente lors d'une autre étude sur le plan du développement chez la souris, où le foie des mères n'avait pas été examiné. Des effets sur le foie (vacuolisation) ont été observés lors d'une étude de suivi sur la toxicité maternelle des souris. Cependant, ces effets n'ont pas été jugés nocifs. Selon les effets observés dans le cadre de la plus récente étude, on peut conclure que les malformations relevées chez les souris ont lieu aux doses toxiques pour les mères. Chez les lapins, les chercheurs ont établi la DSENO à 30 mg/kg p.c./j, d'après les importantes baisses dans la CA à la DMENO de 100 mg/kg p.c/j. La DSENO sur le plan du développement se chiffrait à 30 mg/kg p.c./j, d'après l'incidence accrue de graves et multiples malformations (spina bifida, mauvais positionnement des membres, fissure abdominale avec éventration des organes) observées à la DMENO de 100 mg/kg p.c./j.

Dans le cadre des études de toxicité cutanée, les chercheurs ont estimé que le tébuconazole n'est pas tératogène. Chez les souris gravides traitées avec du tébuconazole de qualité technique, ils ont établi la DSENO à 90 mg/kg p.c./j pour la toxicité maternelle, d'après des changements histopathologiques et biochimiques dans le foie. Pour l'effet toxique sur le plan du développement, ils ont établi à 275 mg/kg p.c./j la DSEO, d'après des observations du squelette. La tératogénicité n'était pas évidente à la dose la plus élevée de 780 mg/kg p.c./j. Les résultats d'une étude de toxicité cutanée chez les rats n'ont indiqué aucun signe de toxicité maternelle ou de tératogénicité à la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j.

Dans le cadre d'une étude de neurotoxicité aiguë, les chercheurs ont obtenu une DMENO pour la neurotoxicité de 250 mg/kg p.c., d'après la diminution de l'activité observée lors de tests d'activité motrice et locomotrice et les signes cliniques. Ils n'ont observé aucun effet lié au traitement lors de l'examen de pathologie clinique. La DSENO était de 100 mg/kg p.c./j.

Dans le cadre d'une étude de neurotoxicité subchronique, ils n'ont observé aucun effet lié au traitement lors des batteries d'observations fonctionnelles (BOF) ou des tests d'activité motrice et locomotrice, et ce, à aucune des doses à l'essai. Ils n'ont pas constaté d'effets liés au traitement pendant les examens ophtalmiques, de pathologie clinique ou de neuropathologie. Ils ont établi la DMENO pour la toxicité systémique à 1 600 ppm (107 mg/kg p.c./j) d'après une diminution du GPC. La DSENO pour la toxicité systémique était de 400 ppm (29,2 mg/kg p.c./j). La DSENO pour la neurotoxicité se chiffrait à 1 600 ppm, soit la plus forte dose à l'essai.

Dans le cadre d'une étude de neurotoxicité sur le plan du développement, les chercheurs ont établi la DSENO maternelle à 300 ppm (22 mg/kg p.c./j) d'après les diminutions de p.c., de GPC et de CA observées à la DMENO maternelle de 1 000 ppm (65 mg/kg p.c./j). Ils ont chiffré la DSENO sur le plan du développement à 300 ppm (22 mg/kg p.c./j) d'après les observations faites à la DMENO sur le plan du développement de 1 000 ppm (65 mg/kg p.c./j), notamment une augmentation de la durée de la gestation, une diminution du nombre total des naissances, une diminution de l'indice de viabilité, une augmentation du nombre de petits morts-nés, une diminution du p.c. des petits, du retard dans l'ouverture des yeux et une diminution du poids du cerveau. Il n'y avait pas d'évidence de neurotoxicité.

3.2 Détermination de la dose journalière admissible (DJA)

Valeurs toxicologiques de référence pour les effets non cancérigènes

La DJA recommandée pour le tébuconazole s'élève à 0,003 mg/kg p.c./j. On a estimé que la deuxième étude d'un an chez les chiens était la plus pertinente pour évaluer l'exposition alimentaire chronique, car sa DSENO est la plus élevée des DSENO obtenues dans les deux études d'un an chez les chiens et la plage de doses de cette deuxième étude d'un an est plus étroite. La DSENO se chiffrait à 2,96 mg/kg p.c./j d'après l'observation d'une hypertrophie de la zone fasciculée de la corticosurrénale (chez tous les animaux) et la présence de vacuoles graisseuses dans les cellules de la zone glomérulée de la corticosurrénale à la DMENO de 4,39 mg/kg p.c./j. On applique un facteur d'incertitude (FI) de 1 000 (facteur de 100 pour les variations intra- et interspécifiques et un facteur de sécurité (FS) additionnel de 10 pour la protection des nourrissons et des enfants), à cause de l'augmentation de la sensibilité qualitative et quantitative observée dans les études sur le développement des souris et des lapins, se manifestant par la tératogénicité chez le fœtus à des doses n'ayant qu'un effet toxique minime chez les mères. Cela confère une marge de sécurité (MS) de 1 000 à la DSENO de 3,0 mg/kg p.c./j pour cette valeur de référence (toxicité néonatale).

La DJA proposée pour le tébuconazole est calculée selon la formule suivante :

$$\text{DJA} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FI}} = \frac{2{,}96 \text{ mg/kg p.c./j}}{1\,000} = 0{,}00296 = 0{,}003 \text{ mg/kg p.c./j}$$

Marges de sécurité pour les autres valeurs de référence

La DSENO la plus appropriée en ce qui concerne la reproduction est celle de 24,4 mg/kg p.c./j compte tenu de la diminution du GPC des mères et la diminution de la viabilité, des indices de lactation et du poids des petits à la naissance, effets observés à la dose supérieure suivante (84,8 mg/kg p.c./j). La MS pour les effets sur la reproduction est de 8 133.

La DSENO la plus appropriée pour le choix d'une valeur de référence spécifique à l'apparition de cataractes chez les chiens est celle de 7,2 mg/kg p.c./j, d'après la DSENO établie dans l'étude de 90 j chez les chiens. La MS pour les cataractes est de 2 400.

Valeurs toxicologiques de référence pour les effets cancérigènes

On a déterminé un facteur de risque de cancer (Q_1^*) pour le tébuconazole compte tenu du pouvoir cancérigène de ce composé à la dose la plus élevée de l'étude chronique de 21 mois chez les souris. La valeur Q_1^* la plus élevée a été choisie en fonction de l'incidence d'adénomes dans les cellules hépatiques des souris mâles. La valeur de Q_1^* est $5{,}89 \times 10^{-3}$ $(\text{mg/kg-p.c./j})^{-1}$.

3.3 Dose aiguë de référence (DARf)

Femmes de 13 ans et plus

La DARf recommandée pour le tébuconazole dans le cas des femmes âgées de 13 ans et plus est de 0,03 mg/kg p.c. L'étude la plus appropriée pour le choix d'une valeur de référence toxicologique dans le cas d'une exposition alimentaire aiguë est l'étude de toxicité sur le plan du développement chez les souris, dans laquelle les chercheurs ont établi une DSENO de 10 mg/kg p.c./j, d'après l'incidence accrue de malformations observées à la DMENO de 30 mg/kg p.c./j, notamment l'absence partielle du crâne. On recommande un FS de 300, qui comprend le FS habituel de 100 pour tenir compte des variations intra- et interspécifiques et un FI additionnel de 3 pour protéger les nourrissons et les enfants d'après la sensibilité accrue des fœtus, d'un point de vue qualitatif, observée lors des études sur le plan du développement chez le rat, la souris et le lapin, en présence d'une diminution du nombre de fœtus viables et des effets tératogènes aux doses toxiques pour les mères.

$$\text{DARf} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FI}} = \frac{10 \text{ mg/kg p.c./j}}{300} = 0{,}03 \text{ mg/kg p.c.}$$

3.4 Choix d'une valeur de référence toxicologique : évaluation des risques associés à une exposition professionnelle ou occasionnelle

Le fongicide foliaire Folicur 432F sera utilisé une fois par saison, à une dose maximale de 126 g m.a./ha (soit 292 g de produit/ha), à l'aide d'une rampe d'aspersion terrestre ou par application par voie aérienne. On s'attend à ce que l'exposition des agriculteurs, des spécialistes de la lutte antiparasitaire et des préposés à l'application par voie aérienne, que ce soit à l'étape du mélange, du chargement ou de la pulvérisation, soit de courte durée (1 à 30 j). Étant donné la nature des activités au champ après le traitement (p. ex. les activités de surveillance), on s'attend à ce que l'exposition post-traitement, lorsqu'elle se produit, soit intermittente et de courte à moyenne durée. L'exposition se fera principalement par la voie cutanée, l'exposition par inhalation représentant tout au plus 5 % de l'exposition totale.

Pour les expositions professionnelles de courte à moyenne durée par voie cutanée, on a jugé que l'étude la plus appropriée pour le choix d'une valeur de référence toxicologique est l'étude de toxicité sur le plan du développement par exposition cutanée chez les souris, dans laquelle les chercheurs ont établi une DSENO de 275 mg/kg p.c./j, d'après une intensification de l'activité associée à l'alanine aminotransférase dans le foie et une augmentation relative du poids des glandes surrénales chez les mères à la DMENO de 780 mg/kg p.c./j. À la même dose chez les petits, on a noté une incidence accrue de fentes palatines, de sternèbres bipartites, l'absence d'ossification de la phalange distale des pattes antérieures et la présence de côtés en surnombre. On recommande un FS de 300, qui comprend le FS habituel de 100 pour les variations intra- et interspécifiques même si aucune sensibilité des fœtus n'a été observée dans le cadre de l'étude sur le plan du développement par exposition cutanée, et un FI additionnel de 3 pour tenir compte de la gravité des effets constatés chez la souris et le lapin dans ces études sur le développement par exposition orale, en présence de toxicité maternelle. La MS cible pour ces scénarios est donc de 300.

On a choisi la DSENO provenant de l'étude de toxicité sur le plan du développement par exposition cutanée chez les souris plutôt que celles issues des deux études de toxicité cutanée à court terme chez les lapins (DSENO > 250 mg/kg p.c./j équivalant à 1 000 mg/kg p.c./j), car aucun effet constaté sur le développement n'a été examiné dans le cadre des études à court terme effectuées chez le rat ou le lapin.

Pour l'exposition professionnelle à court et moyen termes par inhalation, on a jugé que l'étude sur le plan du développement par exposition orale chez la souris (DSENO = 10 mg/kf p.c./j) est la plus appropriée d'après l'incidence accrue de malformations et l'absence partielle du crâne observées à la DMENO de 30 mg/kg p.c./j. On recommande un FS de 300, qui comprend le FI habituel de 100 pour les variations intra- et interspécifiques, et un FI additionnel de 3 pour tenir compte de la gravité des effets constatés sur le développement lors des études chez le lapin et la souris, en présence de toxicité maternelle. Pour ces scénarios, la MS cible est donc de 300.

La DSENO tirée de l'étude sur le plan du développement par exposition orale chez la souris a été choisie plutôt que celle provenant de l'étude à court terme par inhalation chez le rat (la DSENO de 0,1558 mg/L/j équivaut approximativement à 42,3 mg/kg p.c./j) parce qu'aucun effet constaté sur le développement n'a été examiné dans le cadre de cette étude.

Pour l'évaluation des risques de cancer, vu l'incertitude concernant le mode d'action menant à la réaction tumorale observée, les chercheurs ont estimé pertinent d'utiliser une approche quantitative. Ils ont déterminé une valeur Q_1* pour le tébuconazole d'après le pouvoir cancérigène de ce composé observé à la plus forte dose dans le cadre de l'étude chronique de 21 mois chez des souris. La valeur Q_1* la plus élevée (représentant la limite de confiance supérieure de 95 % sur la pente de la courbe dose - réponse, dans la région de la faible dose) a été choisie d'après l'observation d'adénomes hépatocellulaires chez les souris mâles. La valeur de Q_1* est de $5{,}89 \times 10^{-3}$ $(mg/kg\text{-}p.c./j)^{-1}$. Cette valeur a été utilisée dans l'évaluation des risques de cancer pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application du pesticide ainsi que dans des scénarios post-traitement.

Absorption cutanée

Les chercheurs ont étudié l'absorption cutanée du [^{14}C]-HWG 1608 (tébuconazole) *in vivo* chez des rats. Des mâles ont été exposés par voie cutanée à quatre doses de HWG 1608 de qualité technique (0,604 µg/cm², 5,86 µg/cm², 52,4 µg/cm² et 547 µg/cm²) puis sacrifiés à 0,5, 1, 2, 4, 8 et 24 h après l'application de la dose. Le point d'application a été lavé juste avant le sacrifice. Le taux moyen de récupération totale de la radioactivité dans les groupes traités variait de 91 à 105 %.

La radioactivité totale absorbée comprend la quantité absorbée directement plus la quantité retenue dans la peau au point d'application (disponible pour absorption). La plus grande proportion du pourcentage total d'absorption de la radioactivité correspondait au point d'application sur la peau. On a estimé que la valeur d'absorption de 51, 8 % (faible dose, 8 h) était la plus appropriée pour le scénario d'emploi proposé. Cette valeur est obtenue en additionnant le pourcentage moyen d'absorption directe et le pourcentage moyen de radioactivité retenue dans la peau.

Les chercheurs ont également étudié l'absorption cutanée du [^{14}C]Folicur EW 2509 *in vivo* chez des primates (singes Rhésus). L'ARLA a effectué l'examen préliminaire de cette étude. Les singes ont reçu une application cutanée d'une solution aqueuse de ^{14}C- Folicur EW 250 à la dose de 5,48 µg/cm². Les animaux ont été immobilisés pendant 8 h, après quoi le point d'application a été rincé. Les animaux ont ensuite été placés dans des cages à métabolisme et l'on a recueilli l'urine, les fèces et les débris dans la cage à 8 - 12 h et à 12 - 24 h post-traitement, ainsi qu'à des intervalles de 24 h jusqu'à 120 h après traitement. La moyenne de radioactivité totale excrétée était de 11,51 %, et la récupération totale au point d'application était de 76,86 %. En fonction de l'examen préliminaire, une valeur d'absorption cutanée de 25 % a été dérivée à partir de la somme de la radioactivité excrétée et de la radioactivité non récupérée.

D'après les deux études susmentionnées, c'est la valeur d'absorption cutanée de 25 % que l'on a choisi d'utiliser dans le cadre de l'évaluation de l'exposition.

3.5 Effets sur la santé humaine et animale causés par l'exposition à la matière active ou à ses impuretés

3.5.1 Exposition professionnelle et risques connexes

3.5.1.1 Paramètres non liés à la cancérogénicité des préposés au mélange, au chargement et à l'application

Le demandeur propose la pulvérisation du fongicide foliaire Folicur 432F par avion ou au sol, au moyen de rampes d'aspersion terrestre. On a déterminé l'exposition des agriculteurs et des spécialistes en lutte antiparasitaire lors d'activités de mélange, de chargement et d'application du Folicur sur le blé, à l'aide de la version 1.1 de la Pesticide Handlers Exposure Database (PHED). La PHED est une base de données génériques de dosimétrie passive applicables aux personnes qui mélangent, chargent et appliquent les produits antiparasitaires. Le logiciel connexe permet de générer des valeurs d'exposition estimatives en fonction de scénarios précis. Les sous-ensembles de la PHED se comparent bien à la formulation et au profil d'emploi proposés. Ils sont donc acceptables à titre de données de remplacement pour évaluer l'exposition au tébuconazole. Afin d'estimer l'exposition pour chaque scénario d'utilisation, les sous-groupes appropriés A et B ont été créés d'après les fichiers de données suivants de la PHED :

- mélange et chargement de formulation liquide en système ouvert;
- mélange et chargement de formulation liquide en système fermé;
- pulvérisation par rampe d'aspersion terrestre avec cabine de conduite ouverte;
- pulvérisation par rampe d'aspersion terrestre avec cabine fermée;
- pulvérisation par voie aérienne, aéronef à voilure fixe et tournante.

Les valeurs estimatives obtenues à partir de la PHED sont conformes aux critères de qualité, de spécificité et de quantité énoncés par le Groupe de travail technique sur les pesticides de l'Accord de libre-échange nord-américain (ALENA). Toutes les données ont été normalisées en fonction de la quantité en kg de m.a. manipulée. Les valeurs estimatives d'exposition sont présentées d'après les mesures du meilleur ajustement de la tendance centrale, soit la somme des

mesures de la tendance centrale de chacune des parties du corps qui correspond le mieux à la distribution des données pour cette partie du corps. La voie cutanée est la principale voie d'exposition; l'inhalation ne représente tout au plus que 5,0 % de l'exposition totale.

Les valeurs estimatives de l'exposition et les marges d'exposition (ME) qui s'appliquent aux agriculteurs, aux spécialistes de la lutte antiparasitaire et aux préposés à la pulvérisation par voie aérienne vêtus d'une combinaison par-dessus une chemise à manches longues et un pantalon long, de même que des gants lors d'activités de mélange, de chargement et d'application du fongicide foliaire Folicur 432F sont résumées au tableau 1 (mélange et chargement en système ouvert) ainsi qu'au tableau 2 (mélange et chargement en système fermé) de l'annexe II. Le tableau 3 de l'annexe II donne un aperçu des expositions quotidiennes et les ME d'après les scénarios (vêtements portés, traitement effectué) anticipés au champ.

La ME est acceptable pour les agriculteurs manipulant les contenants de 9,5 L (soit un système de mélange et de chargement ouvert) et effectuant leur traitement au moyen d'un équipement de pulvérisation à cabine ouverte, pourvu que ces derniers ne traitent pas plus de 100 ha/j . Les préposés doivent porter une combinaison de coton et polyester par-dessus une chemise à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques pendant le mélange, le chargement, l'application, le nettoyage et les réparations de l'équipement. Les personnes qui traitent plus de 100 ha/j doivent utiliser un système fermé de transfert (bacs de manutention) pendant les activités de mélange et de chargement. Tous les travailleurs doivent porter une combinaison de coton et polyester par-dessus une chemise à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques pendant le mélange, le chargement et l'application, ainsi que pendant les activités de nettoyage et d'entretien de l'équipement de pulvérisation. Le port de la combinaison n'est pas requis lors de la pulvérisation en cabine fermée ou en avion.

Exposition du signaleur

Le demandeur n'a pas estimé l'exposition ni évalué les risques pour les signaleurs puisque les spécialistes de l'application par voie aérienne utilisent normalement un système de positionnement global pendant la pulvérisation. Bien qu'on ait encore recours à des préposés au signalement à l'occasion, leur exposition devrait être moindre que celle des préposés au mélange et au chargement.

3.5.1.2 Paramètres liés à la cancérogénicité des préposés au mélange, au chargement et à l'application

Pour calculer l'exposition potentielle à vie d'un travailleur agricole manipulant le fongicide foliaire Folicur 432F, on a amorti les valeurs d'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application sur la durée de vie de la personne. On obtient la dose journalière moyenne à vie (DJMV) qui tient compte de scénarios d'expositions multiples et de la fréquence de ces scénarios pendant la durée de la vie d'une personne. La DJMV a été calculée en supposant que :

- les agriculteurs mélangeraient, chargeraient et appliqueraient le fongicide foliaire Folicur 432F à raison de 2 j par saison;
- les spécialistes de la lutte antiparasitaire mélangeraient, chargeraient et appliqueraient le fongicide foliaire Folicur 432F pendant tout au plus 30 j;
- les spécialistes de l'application par voie aérienne (pilotes, préposés au mélange et au chargement) manipuleraient le fongicide foliaire Folicur 432F pendant tout au plus 15 j par année.

On suppose que les agriculteurs, les spécialistes de la lutte antiparasitaire et de l'application par voie aérienne peuvent travailler pendant 40 ans et ont une espérance de vie de 75 ans. Le risque de cancer a été estimé en multipliant la DJMV par le facteur Q_1*, d'une valeur de $5{,}89 \times 10^{-3}$ $(mg/kg\ p.c./j)^{-1}$, basée sur l'observation des tumeurs au foie chez les souris des deux sexes (incidence combinée d'adénomes et de carcinomes dans le foie). Le tableau 4 de l'annexe II résume la DJMV et les valeurs estimatives du risque de cancer pour les travailleurs agricoles exposés au fongicide foliaire Folicur 432F résultant d'activités de mélange, de chargement et d'application, de même que d'activités au champ après le traitement.

Le risque de cancer pour les agriculteurs, les spécialistes de la lutte antiparasitaire et les spécialistes de l'application par voie aérienne est jugé acceptable.

3.5.1.3 Exposition après traitement et risques non cancérigènes connexes

Le demandeur n'a pas soumis d'étude sur les résidus foliaires à faible adhérence (RFFA). Par conséquent, les expositions pendant les activités qui suivent le traitement sont basées sur les hypothèses suivantes :

- les producteurs participent jusqu'à 12 j par année à des activités au champ (comme le dépistage) après le traitement pour le blé, et les spécialistes de la lutte antiparasitaire ou les dépisteurs professionnels passent jusqu'à 30 j par année dans les champs traités (exposition à court terme);
- on suppose que les RFFA sont de l'ordre de 20 % au temps zéro (lorsque la bouillie de pulvérisation est sèche) et qu'ils se dissipent à raison de 10 % par jour.

Dans le blé, plusieurs activités ont lieu après le traitement à différentes étapes de la culture. Le dépistage des organismes nuisibles constitue une activité fréquente qui entraîne un contact foliaire. En général, le dépistage n'est pas fait par les agriculteurs ou les spécialistes des traitements antiparasitaires; il est plutôt effectué par des agronomes ou des dépisteurs professionnels. Les valeurs estimatives de l'exposition après traitement ont été calculées en fonction des éléments suivants : taux d'application de 1,26 µg m.a./cm², coefficient de transfert de 1 500 cm²/h lors du dépistage dans le blé, valeur d'absorption cutanée de 25 %, 4 h d'exposition par j et p.c. de 70 kg. D'après la nature des activités après traitement et les doses d'application proposées, on s'attend à ce que l'exposition après traitement soit de courte à moyenne durée et intermittente. Le tableau 5 de l'annexe II présente les valeurs estimatives de l'exposition après traitement, la dose journalière et les ME pour les agriculteurs et les dépisteurs professionnels.

On atteint la ME cible de 1 000 avec un délai de sécurité après traitement de 6 j.

Évaluation des risques cancérigènes
Pour calculer l'exposition potentielle à vie des travailleurs agricoles exposés aux résidus de tébuconazole résultant d'activités après traitement (comme le dépistage), on pondère les valeurs estimatives d'exposition sur toute la durée de vie d'une personne. On l'exprime en tant que DJMV, et cette dose prend en considération la fréquence de l'exposition au cours de la vie d'une personne.

La DJMV pour les dépisteurs professionnels et les agronomes est basée sur des activités après traitement se déroulant sur une période allant jusqu'à 30 j par saison. La DJMV pour les agriculteurs est basée sur des activités après traitement se déroulant sur une période allant jusqu'à 12 j par saison. Comme les agriculteurs peuvent effectuer les activités de mélange, de chargement et d'application du fongicide et les activités au champ après traitement (total de 14 j par saison), on a réuni ces données d'exposition afin d'évaluer le risque total de cancer. Les travailleurs qui retournent au champ après le traitement pourraient potentiellement être actifs pendant 40 ans et on suppose qu'ils vivront jusqu'à l'âge de 75 ans.

On estime acceptable le risque de cancer pour les travailleurs au champ après traitement (comme les dépisteurs professionnels et les agronomes) ainsi que pour les agriculteurs qui effectuent le mélange, le chargement et l'application du fongicide et qui ont des activités post-traitement.

3.5.2 Exposition résidentielle et risques connexes

3.5.2.1 Exposition du manipulateur et risques connexes

La demande d'homologation ne concernant aucun produit à usage domestique, l'évaluation de l'exposition des personnes manipulant le produit en milieu résidentiel n'a pas été requise.

3.5.2.2 Exposition après traitement et risques connexes

Il n'y a pas d'exposition après traitement associée à l'usage de ce produit. Par conséquent, cette évaluation n'a pas été requise

3.5.3 Exposition occasionnelle et risques connexes

Dans le cadre du scénario d'utilisation agricole proposé, on a jugé que l'exposition occasionnelle et les risques pendant et après le traitement sont minimes en comparaison à l'exposition professionnelle (scénarios de mélange, de chargement et d'application); en conséquence, l'évaluation des risques connexes à cette exposition n'était pas requise.

4.0 Résidus

4.1 Résumé sur les résidus

4.1.1 Nature des résidus dans les végétaux

Dans l'étude sur le métabolisme dans le blé, où on a effectué un seul traitement foliaire de [triazole-UL-^{14}C] tébuconazole au stade de la formation de la gaine à la dose de 500 g m.a./ha/saison, les chercheurs ont identifié le tébuconazole dans la balle (56 % des résidus radioactifs totaux [RRT]), la paille (90 % des RRT) et le fourrage de blé (99 % des RRT). Cela montre que le tébuconazole n'est pas métabolisé, ou très peu, dans le feuillage de la plante. Par contre, les grains de blé contenaient une petite quantité de tébuconazole (6 % des RRT), ce qui indique un métabolisme important du composé d'origine. Les principaux produits métaboliques dans les grains récoltés 50 j après le traitement au tébuconazole étaient la triazolylalanine (80 % des RRT) et l'acide triazolylacétique (13 % des RRT); cela montre qu'il y a eu clivage de la molécule d'origine, libération du noyau triazole avec modification ultérieure pour former la triazolylalanine et l'acide triazolylacétique. La voie métabolique proposée pour le tébuconazole dans le blé est illustrée à la figure 4.1.1.1. Le résidu le plus important retrouvé dans les grains était la triazolylalanine (80 % des RRT). Il faut souligner que la triazolylalanine, qui est dérivée du noyau triazole provenant du clivage de la molécule d'origine, n'est pas spécifique au tébuconazole et est commune aux fongicides appartenant à la famille des triazoles.

On a effectué une pulvérisation foliaire de tébuconazole-noyau phényle-UL-^{14}C sur des vignes et du raisin 28 j avant la récolte, à la dose de 280 g m.a./ha. Le résidu prédominant retrouvé dans l'eau de rinçage de surface et dans le marc de raisin était le tébuconazole; les RRT variaient de 85 à 99 % dans l'eau de rinçage et de 8 à 11 % dans le marc.

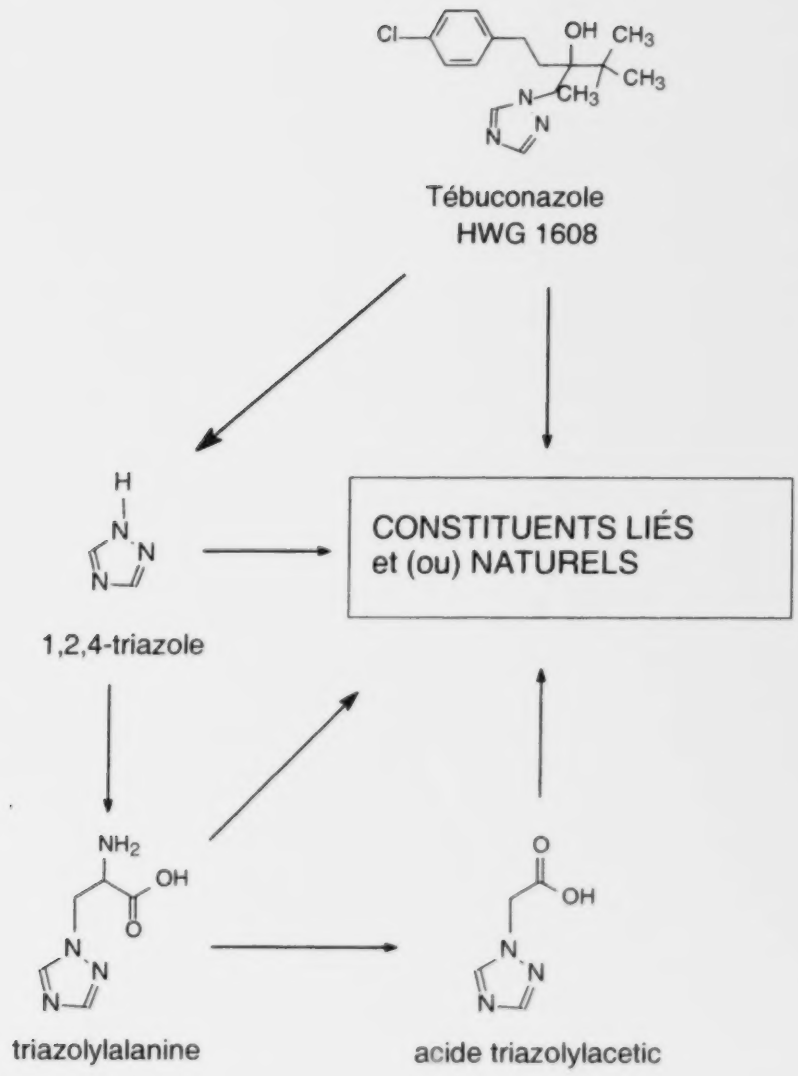
Des plants d'arachides ont été traités par sept pulvérisations foliaires de tébuconazole radiomarqué sur le noyau phényle à la dose de 204 g m.a./ha, aux semaines 6, 9, 11, 13, 15, 17 et 19 après l'ensemencement, pour une dose totale de 1,4 kg m.a./ha. Le résidu prédominant retrouvé dans les graines, le feuillage et les coques d'arachides était le tébuconazole, avec respectivement 19, 70 et 58 % des RRT.

Des plants d'arachides ont été traités par trois pulvérisations foliaires de tébuconazole radiomarqué sur le noyau triazole à la dose de 250 g m.a./ha, 49 j avant la récolte, pour une dose totale de 750 g m.a./ha. Dans les graines, les résidus prédominants étaient la triazolylalanine (46 % des RRT), l'acide triazolyllactique (9 % des RRT) et le triazole (9 % des RRT). Dans le feuillage, les résidus prédominants étaient le tébuconazole (58 % des RRT) et le HWG 2061 (15 % des RRT). Dans les coques d'arachides, le résidu prédominant était le tébuconazole avec 16 % des RRT.

Bien que requise, le demandeur n'a pas effectué d'étude de métabolisme dans le blé avec le tébuconazole radiomarqué sur le noyau phényle. Toutefois, des renseignements additionnels sur le métabolisme dans le raisin (étude avec le composé marqué sur le noyau phényle) et les arachides (études avec le composé marqué sur le noyau phényle et sur le noyau triazole) sont disponibles, et il semble que le profil métabolique soit le même pour le composé marqué sur le phényle et pour celui marqué sur le triazole.

Puisque cette demande d'homologation porte seulement sur le blé, on considère, aux fins de cette demande, que les renseignements fournis pour définir le RP dans le blé sont suffisants. Compte tenu du manque de données récentes, le métabolisme du tébuconazole dans diverses cultures n'est pas pleinement compris. D'après ces données, on peut définir le RP dans le blé comme étant le tébuconazole.

Figure 4.1.1.1. Voie métabolique proposée pour le tébuconazole dans le blé


Cl
OH
CH3
CH3
CH3
N
N
N
Tébuconazole
HWG 1608
H
N
N
N
CONSTITUENTS LIÉS
et (ou) NATURELS
1,2,4-triazole
NH2
OH
O
N
N
N
triazolylalanine
O
OH
N
N
N
acide triazolylacetic

4.1.2 Accumulation dans les cultures de rotation en milieu clos

Étude n° 1
On a effectué un traitement foliaire avec du tébuconazole, radiomarqué sur le noyau triazole, à la dose de 500 g m.a./ha sur la culture cible (blé). Le blé a été récolté et on a traité à nouveau le sol, un loam sableux, avec la même dose. La dose totale appliquée était de 1 000 g m.a./ha, ce qui est huit fois la dose maximale saisonnière proposée. Aux jours 29, 122 et 273 après le dernier traitement (JAT), on a planté des cultures de rotation de chou-vert, de betterave rouge et de blé de printemps. Les RRT dans les cultures de rotation variaient de 0,2 à 35,4 ppm, et c'est au délai de mise en terre de 122 JAT que l'on a retrouvé le maximum de résidus.

Les résultats démontrent que le tébuconazole a été largement métabolisé dans les cultures de rotation, donnant principalement trois produits : la triazolylalanine (de 31 à 80 % des RRT), l'acide triazolylacétique (de 21 à 54 % des RRT) et l'acide triazolyllactique (37 à 54 % des RRT). On a retrouvé peu de tébuconazole dans les cultures de rotation (1,7 à 15 % des RRT). La triazolylalanine constituait le principal composé dans les grains de blé, représentant en moyenne 60,9 % des RRT, dans les racines de betterave (55,0 % des RRT) et dans le chou-vert (73,4 % des RRT). L'acide triazolyllactique était le principal métabolite présent dans la paille de blé (35,7 % des RRT) et les feuilles de betterave (34,6 % des RRT). L'acide triazolylacétique représentait 50,8 % des RRT dans le blé immature.

Le métabolisme du tébuconazole dans les trois cultures de rotation était similaire et comprenait un clivage de la molécule de tébuconazole à la liaison avec le noyau triazole, donnant lieu aux trois principaux produits : la triazolylalanine, l'acide triazolyllactique et l'acide triazolylacétique. La voie métabolique était également semblable à celle observée dans la culture principale, le blé.

Étude n° 2
On a appliqué le tébuconazole, radiomarqué sur le noyau phényle, une seule fois en l'incorporant au loam sableux à une dose de 560 g m.a./ha (soit 4,4 fois la dose maximale saisonnière proposée). Aux JAT 30, 136 et 273, on a planté des cultures de rotation de chou-vert, de betterave rouge et de blé de printemps. En général, les niveaux de RRT dans les cultures de rotation étaient faibles (sauf dans la paille de blé), variant de 0,020 à 0,189 ppm. Les RRT dans la paille de blé variaient de 0,117 à 0,548 ppm. C'est au délai de mise en terre de 30 JAT que l'on a retrouvé le maximum de résidus.

Le tébuconazole était le résidu prédominant dans le chou-vert, les feuilles et les racines de betterave et la paille de blé, représentant de 10,6 à 45 % des RRT. Les chercheurs ont identifié le métabolite HWG 2061 dans la paille de blé (5,2 % des RRT; 0,028 ppm) mais n'en ont pas détecté dans la portion comestible des cultures de rotation, y compris dans les grains de blé, le chou, les feuilles et les racines de betterave. Le blé immature et la balle de blé contenaient une quantité considérable de substances radioactives organosolubles (6,2 à 43,6 % des RRT). Par contre, les grains de blé contenaient une faible quantité de résidus organosolubles (4,2 % des RRT; 0,002 ppm). Dans les grains de blé, la majorité de la radioactivité (65 % des RRT) s'est retrouvée dans la fraction aqueuse. Une quantité importante de radioactivité de nature aqueuse était également présente dans toutes les autres cultures de rotation (de 20 à 57 % des RRT). Les

chercheurs ont constaté la présence d'une faible quantité globale absolue de résidus de nature aqueuse dans les cultures de rotation (RRT variant de 0,005 à 0,063 ppm), à l'exception de la paille de blé. Cette dernière contenait la plus forte quantité de radioactivité de nature aqueuse, soit 0,181 ppm. Ils ont voulu caractériser la radioactivité dans cette fraction aqueuse, en utilisant la paille de blé, mais leur tentative n'a pas abouti en raison du nombre insuffisant d'échantillons. Ils ont effectué une étude additionnelle (étude n° 3), avec le blé comme culture de rotation, afin de déterminer la nature des résidus dans la fraction aqueuse.

On peut conclure que le tébuconazole est métabolisé de façon significative dans les cultures de rotation. Cette constatation rejoint celle de l'étude utilisant le produit marqué sur le noyau triazole. Les chercheurs y ont identifié le tébuconazole comme le résidu prédominant dans les cultures de rotation, sauf dans les grains de blé où la majorité de la radioactivité a été retrouvée dans la fraction aqueuse. Ils ont également constaté une quantité considérable de résidus de nature aqueuse dans les cultures de rotation.

Étude n° 3

Cette étude a été menée en complément de l'étude n° 2, dans le but de déterminer la nature des résidus dans les extraits aqueux isolés au cours de cette étude.

Les chercheurs ont appliqué du tébuconazole, radiomarqué sur le noyau phényle, à un loam sableux à la dose de 2 520 g m.a./ha. Aux JAT 32, 152, 272 et 363, ils ont planté du blé de printemps comme culture de rotation. Cependant, l'échec inexplicable de la culture de rotation n'a pas permis d'analyser les échantillons des délais de 272 et 363 JAT. Les résidus prédominants dans les grains de blé étaient cinq métabolites anioniques polaires isolés des extraits aqueux et représentant 65 % des RRT. Les autres résidus prédominants comprenaient le tébuconazole dans le blé immature (de 54 à 62 % des RRT), la paille (de 11 à 36 % des RRT) et la balle (de 10 à 54 % des RRT); l'hydroxy tébuconazole glucoside acétylé dans le blé immature (de 0 à 10 % des RRT), la paille (de 10 à 18 % des RRT) et la balle (de 0 à 13 % des RRT); l'hydroxy tébuconazole glucoside B dans le blé immature (de 0 à 10 % des RRT), la paille (de 13 à 15 % des RRT) et la balle (de 11 à 18 % des RRT). C'est au délai correspondant à 32 JAT que les chercheurs ont retrouvé le maximum de résidus.

La voie métabolique semble commencer par l'hydroxylation du composé d'origine, suivie d'une autre conjugaison possible. Pendant le processus métabolique, il peut y avoir perte de groupes chlore, butyle et méthyle. Il peut également y avoir d'autre dégradation en résidus polaires plus petits après clivage de la liaison au niveau des noyaux phényle et triazole.

Conclusion

Le tébuconazole est métabolisé de façon significative dans les cultures de rotation, donnant lieu à trois principaux produits : la triazolylalanine, l'acide triazolyllactique et l'acide triazolylacétique. La voie métabolique commencerait par l'hydroxylation du composé d'origine suivie d'une autre conjugaison possible et perte de groupes chlore, butyle et méthyle. Il peut également y avoir d'autres dégradations en résidus polaires plus petits après le clivage de la liaison au niveau des noyaux phényle et triazole. La molécule libre de triazole est ensuite encore métabolisée en trois principaux produits : la triazolylalanine, l'acide triazolylacétique et l'acide triazolyllactique.

Les chercheurs ont déterminé les niveaux de RRT dans le sol dans le cadre des trois études et ont procédé à la caractérisation de la radioactivité dans les études n^{os} 2 et 3. Ils ont démontré que la majeure partie de la radioactivité extraite du sol (près de 90 %) était attribuable au tébuconazole.

Compte tenu de l'importance des résidus constatée dans les cultures de rotation de toutes les études soumises, le demandeur a dû effectuer une étude sur l'accumulation des résidus au champ.

4.1.3 Accumulation dans les cultures de rotation sur le terrain

Puisque les chercheurs ont obtenu des résidus quantifiables dans les études sur les cultures de rotation en milieu clos, ils ont évalué l'accumulation des résidus dans les cultures de rotation sur le terrain, à deux endroits. Ils ont appliqué une dose de 1 750 g m.a./ha de tébuconazole à un loam sableux ou à un limon argilo-siliceux. Les cultures de rotation (épinard, blé ou sorgho, navet) ont été plantées à 30 et 120 JAT et cultivées jusqu'à maturité. Les chercheurs n'ont détecté aucun résidu de tébuconazole au-dessus de la LQ (LQ variant de 0,01 à 0,03 ppm selon la matrice végétale) dans les cultures de rotation récoltées du groupe mis en terre à 120 JAT.

4.1.4 Nature des résidus chez les animaux

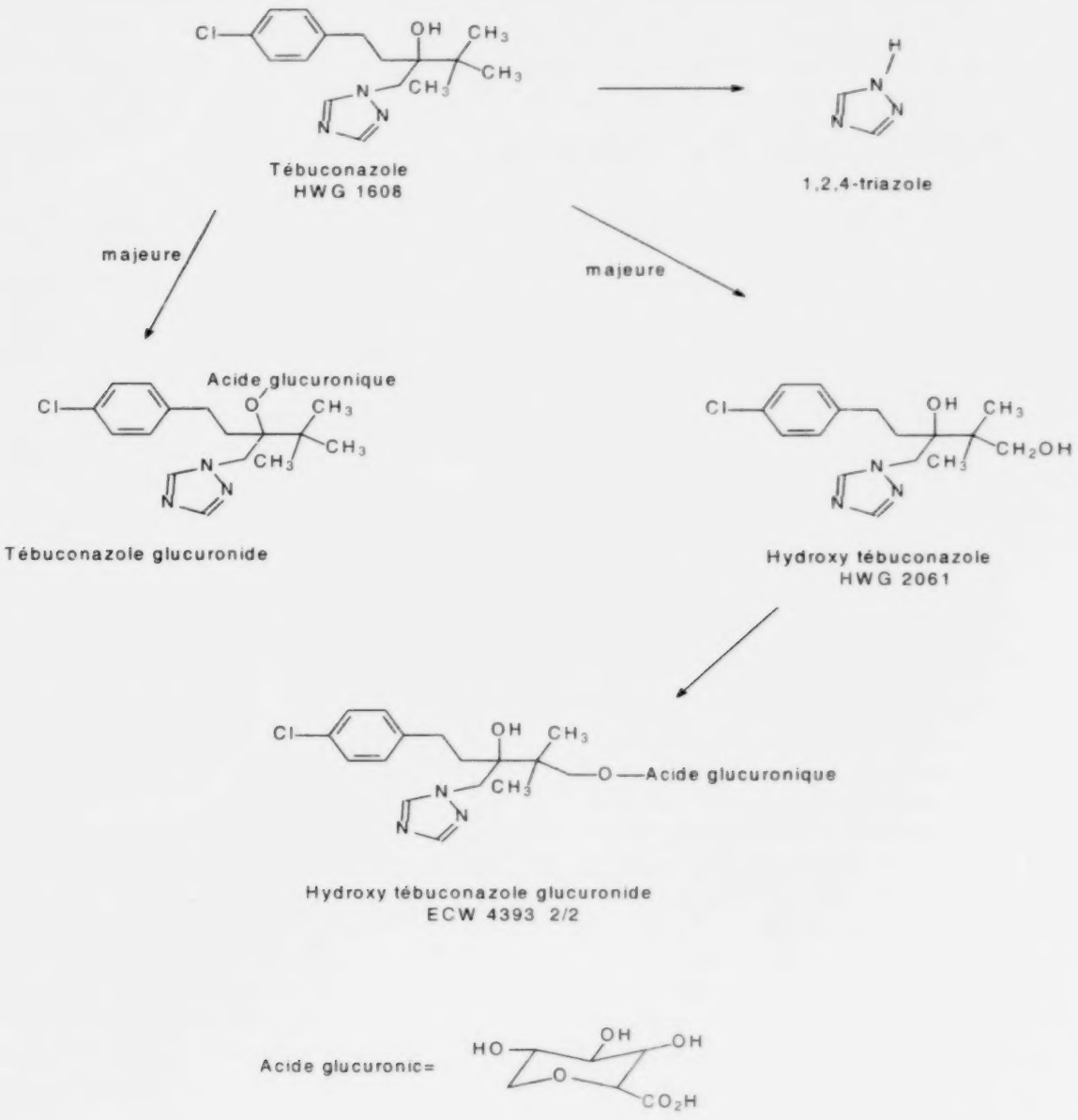
Chèvre
Dans le cadre de l'étude de métabolisme chez la chèvre, les chercheurs ont administré par voie orale à une chèvre en lactation du tébuconazole radiomarqué sur le noyau phényle à la dose de 15 mg/kg/j. Les résidus prédominants décelés étaient le conjugué glucuronide du HWG 2061, représentant de 49 à 93 % des RRT dans le foie, les reins, les muscles, le gras et le lait de chèvre; le HWG 2061, représentant de 2 à 22 % des RRT dans tous les tissus et dans le lait; et le tébuconazole, représentant de 2 à 14 % des RRT dans le foie, les reins, le gras et le lait.

Dans le cadre d'une autre étude de métabolisme chez la chèvre, les chercheurs ont administré par voie orale à deux chèvres en lactation (*Capra hircus*) du tébuconazole radiomarqué sur le noyau triazole à la dose de 3 mg/kg/j. Les résidus prédominants retrouvés dans le foie, les reins, les muscles, le gras et le lait de chèvre étaient le conjugué glucuronide du HWG 2061, représentant de 54 à 77 % des RRT, et le tébuconazole, avec 3 à 18 % des RRT. Ils ont constaté que le conjugué glucuronide tébuconazole était un autre résidu prédominant dans le foie et les reins, représentant de 17 à 36 % des RRT dans ces matrices. Ces résultats concordent avec ceux obtenus dans l'étude utilisant le composé radiomarqué sur le noyau phényle.

Les résultats des deux études de métabolisme chez la chèvre étaient similaires, autant qualitativement que quantitativement. La voie métabolique du tébuconazole chez la chèvre semble commencer par l'oxydation du composé d'origine en hydroxy tébuconazole et conjugaison ultérieure avec l'acide glucuronique pour former l'hydroxy tébuconazole glucuronide (dans le foie, les reins, le gras, les muscles et le lait) ou une conjugaison du composé d'origine avec l'acide glucuronique pour former le tébuconazole glucuronide (dans le foie et les reins seulement). Le clivage du tébuconazole pour former le 1,2,4-triazole libre ne semble pas être une voie métabolique majeure car les chercheurs n'ont pas constaté de quantité importante du métabolite dans les tissus, bien qu'un métabolite non identifié détecté dans l'extrait méthanol

du lait, avec de très faibles taux de RRT (0,001 ppm), présentait une polarité similaire au 1,2,4-triazole. La figure 4.1.4.1. illustre la voie métabolique du tébuconazole chez la chèvre en lactation.

Figure 4.1.4.1 Voie métabolique proposée pour le tébuconazole chez la chèvre



Poule

Le demandeur a présenté trois études sur le métabolisme chez la poule, dont deux effectuées en 1991 et une en 2002. Les deux premières études utilisaient du tébuconazole radiomarqué sur le noyau phényle tandis que celle de 2002 employait du tébuconazole radiomarqué sur le noyau triazole. Dans le cadre des études de 1991, les chercheurs ont administré à des poules pondeuses une dose orale de [phényl-UL-^{14}C] tébuconazole de 10 mg/kg pendant 3 j consécutifs. À 3,5 h (dans une des études) et à 0,5 h (dans l'autre étude) après l'administration de la dernière dose, ils ont sacrifié les poules et analysé les tissus pour vérifier la présence de résidus radioactifs dans le foie, les reins, le gras, la peau, les muscles, le gésier (dans une étude), le cœur (dans une étude) et les œufs. Dans l'étude de 2002, les poules pondeuses ont reçu une dose orale de [triazole-3,5-$^{14}C_2$] tébuconazole pendant 3 j consécutifs et ont été sacrifiées 30 minutes après la dernière dose. Les œufs ont été recueillis à tous les jours pendant la période d'administration et les chercheurs ont prélevé les tissus pour analyse (foie, muscles, gras) au moment du sacrifice. Ils ont analysé les résidus radioactifs présents dans les tissus et les œufs. Ils n'ont mesuré le contenu radioactif des excréments que dans une seule étude.

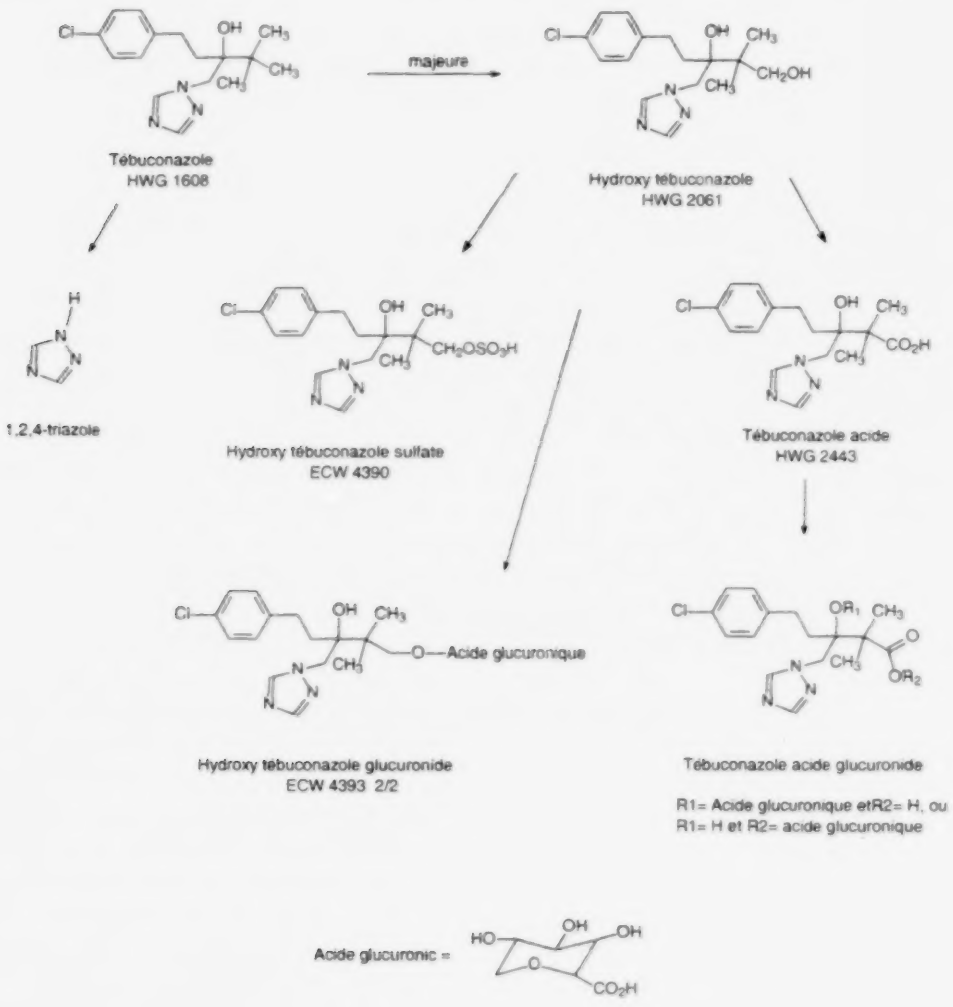
Dans l'étude de 1991, les chercheurs ont démontré qu'environ 81 % de la dose administrée (DA) se retrouvait dans les excréments et que la radioactivité totale dans les tissus et les organes correspondait à 3,75 % de la DA. Dans l'étude de 2002, la radioactivité totale récupérée dans tous les tissus et les œufs correspondait à 1,8 % de la DA. Fait à souligner, la quantité de tissus et d'organes recueillis pour analyse était moindre dans l'étude de 2002 (reins, cœur, gésier et peau non prélevés) que dans celle de 1991.

Les résultats de ces trois études sont cohérents et précisent bien le devenir et le sort du tébuconazole chez la poule. Dans les tissus analysés au cours de ces trois études, c'est dans le foie qu'on a retrouvé les taux les plus élevés de RRT, suivi des reins et des autres tissus (gras, peau, gésier et cœur). Les muscles et les œufs contenaient les plus faibles taux de RRT. Le tébuconazole et l'hydroxy tébuconazole étaient présents dans toutes les matrices, représentant respectivement de 2 à 94 % des RRT et de 3 à 49 % des RRT. Les métabolites, hydroxy tébuconazole sulfate (ECW 4390) et tébuconazole acide (HWG 2443) étaient présents dans le foie, les reins, la peau, les muscles et les œufs, avec respectivement de 4 à 72 % des RRT et de 6 à 51 % des RRT. De petites quantités de 1,2,4-triazole (approximativement 14 % des RRT) ont été observées dans les muscles et les œufs.

Les chercheurs ont montré que le métabolisme était similaire dans toutes ces études, soit une oxydation du tébuconazole en hydroxy tébuconazole (principale voie métabolique observée). Ensuite, il y a soit conjugaison du produit d'oxydation avec un sulfate pour former le ECW 4390 ou avec un acide glucuronique pour former l'hydroxy tébuconazole glucuronide, soit oxydation ultérieure du HWG 2061 pour former le HWG 2443. Il pourrait également y avoir conjugaison ultérieure de cet acide avec un acide glucuronique. Bien que le 1,2,4-triazole ait été observé dans les muscles et les œufs, ce qui indique qu'un clivage du tébuconazole a eu lieu, il s'agit seulement d'une voie métabolique mineure compte tenu des faibles concentrations relevées (0,02 ppm). La figure 4.1.4.2 illustre la voie métabolique proposée pour le tébuconazole chez la poule pondeuse d'après les résultats des études de métabolisme effectuées chez la poule.

On peut définir les RP chez les animaux comme étant le tébuconazole et le HWG 2061.

Figure 4.1.4.2 Voie métabolique proposée pour le tébuconazole chez la poule



4.1.5 Données sur la stabilité à l'entreposage de matrices végétales et animales

Matrices végétales
Les données issues de l'étude sur la stabilité à l'entreposage au congélateur ont montré que les résidus de tébuconazole sont stables à -20 °C pendant 24 mois dans la farine et le son de blé, l'huile d'arachide et les raisins secs; pendant 30 mois dans les pêches, les prunes, les raisins, les pommes et les cerises; et pendant 63 mois dans le fourrage, les grains et la paille de blé et les arachides sans coque. Les échantillons homogénéisés ont été enrichis à 1 ppm de tébuconazole puis analysés après entreposage aux intervalles précisés. Ces données corroborent les conditions et durées d'entreposage à l'état congelé des matrices de blé établies dans les essais sur les cultures au champ et les études sur la transformation, puisque les durées maximales d'entreposage à l'état congelé dont font état ces études (grains de blé, 39 mois; paille de blé, 39,6 mois; foin de blé, 35,7 mois; fourrage de blé, 12,6 mois; farine, son, remoulages et germe de blé, ~6 mois; fractions de grain aspirées, 2 mois) ne dépassent pas les périodes démontrées d'entreposage à l'état congelé du tébuconazole.

Matrice animales
Dans les matrices animales, les résidus de tébuconazole et du métabolite HWG 2061 (hydroxy-tébuconazole) étaient stables à -20 °C pendant 12 mois dans le lait et les œufs; à -24 °C pendant 5,5 mois dans les tissus de foie, de rein, de muscle et de gras de bovin; à -24 °C pendant 5,3 mois dans la peau de volaille; à -10 °C pendant 6 mois dans les tissus de foie et de rein de volaille; et pendant 12 mois dans les muscles et le gras de volaille. Les durées réelles d'entreposage des matrices animales dont font état les études sur l'alimentation des bovins et des volailles (œufs et tissus de volaille, 5,3 mois; lait et tissus de bovin, 5,5 mois) ne dépassent pas les périodes d'entreposage démontrées. Par conséquent, la stabilité à l'entreposage des résidus dans les matrices animales n'est pas préoccupante.

4.1.6 Essais sur les cultures au champ

Les chercheurs ont réalisé 73 essais sur les cultures de blé au champ avec chacune des deux PC du fongicide foliaire : le Folicur 432F et le Folicur 3.6F. Parmi ces 73 essais, 53 ont été effectués dans des zones représentatives des conditions canadiennes (5, 7, 7A et 14). À partir des 53 essais au champ, les chercheurs n'en ont réalisé que quatre selon un profil d'emploi correspondant à l'utilisation proposée par l'étiquette canadienne (une application par saison à une dose de 126 g m.a./ha avec un délai d'attente avant récolte [DAAR] de 30 j). Dans les 49 autres essais au champ, les chercheurs ont soit utilisé des doses d'application exagérément élevées (2,5 à 3 fois la dose maximale proposée), soit employé un DAAR beaucoup trop long (37 à 97 j). Dans les quatre essais réalisés selon un profil d'emploi correspondant à l'utilisation proposée par l'étiquette canadienne, les concentrations de résidus de tébuconazole dans ou sur les grains de blé se situaient toutes sous la LQ des méthodes analytiques respectives (0,01 ou 0,05 ppm).

Parmi les quatre essais au champ conformes aux exigences canadiennes, c'est-à-dire réalisées dans des zones représentatives des conditions canadiennes selon un profil d'emploi correspondant à l'utilisation proposée par l'étiquette canadienne, deux ont eu lieu dans la zone 5, une dans la zone 7 et une dans la zone 14. Selon la section 9 de la directive d'homologation

DIR98-02, *Lignes directrices sur les résidus chimiques*, l'exigence canadienne associée au blé est de 20 essais au champ. Le nombre d'essais au champ est donc insuffisant pour satisfaire à cette exigence et le demandeur devra en réaliser 16 autres. On a cependant noté que six des autres essais au champ avaient été réalisés dans des conditions conformes au profil d'emploi proposé par l'étiquette canadienne et aux exigences de la directive en termes d'emplacement géographique, mais avec un DAAR d'une longueur inacceptable (37 à 43 j). Les quantités de résidus mesurées dans ces essais étaient toutes inférieures à la LQ. On a donc décidé de faire passer le DAAR de 30 à 36 j afin d'inclure les données sur les résidus provenant de ces six essais. Après ce changement, le nombre d'essais au champ satisfaisant aux exigences de la directive est passé de 4 à 10. Il faudra toutefois réaliser encore d'autres essais au champ pour satisfaire aux exigences de la directive. Le tableau 7 de l'annexe II résume le nombre et l'emplacement des essais au champ supplémentaires. Selon la section 9 de la DIR98-02, si le profil de résidus des autres essais au champ demeure le même, c.-à-d. inférieur à la LQ, on peut réduire de 25 % le nombre d'essais au champ supplémentaires requis. Le tableau 8 de l'annexe II présente le nombre et l'emplacement des essais au champ supplémentaires, en tenant compte de cette réduction de 25 %.

Vu le nombre insuffisant d'essais sur les cultures au champ soumis par le demandeur, les données existantes sur les résidus ne peuvent justifier une recommandation relative à une limite maxiamle de résidus (LMR) jusqu'à ce que l'on soumette et examine des données sur les résidus provenant d'essais supplémentaires sur les cultures au champ. Au Canada, la LMR actuelle se chiffre à 0,05 ppm pour les résidus de tébuconazole dans et sur le blé. Cette valeur avait été promulguée dans le cadre d'une demande d'importation concernant l'utilisation du tébuconazole sur le feuillage; elle est conforme à la LMR américaine et à celle établie par le Codex.

On a réalisé des études sur la dissipation des résidus dans les grains de blé, et les résultats ont démontré qu'il n'y avait aucune dissipation significative des résidus de tébuconazole durant la période d'étude. On a toutefois noté que cette période débutait au 37^{e} j du DAAR et se terminait au 56^{e} j, et que les données ne couvraient pas le 36^{e} j du DAAR ni la période précédant ce jour. L'information était donc insuffisante pour déterminer le comportement des résidus de tébuconazole au 36^{e} j du DAAR et durant la période précédant ce jour. Si on veut réaliser une évaluation complète du comportement des résidus autour d'un DAAR de 36 j, il faudra donc fournir des données additionnelles sur la dissipation des résidus dans le grain de blé sur une période correspondant à un DAAR de 36 ± 7 et ± 14 j.

4.1.7 Aliments transformés destinés à la consommation humaine ou animale

Les chercheurs ont appliqué une dose de 500 g m.a./ha/saison de tébuconazole sur le blé et ont transformé le grain de blé (produit alimentaire brut [PAB]) en farine brevetée, en farine de qualité inférieure, en son, en remoulages et en finots. On a comparé les résidus détectés dans le PAB avec ceux contenus dans chacune des fractions transformées; des teneurs respectives de 0,13×, de 0,25×, de 1×, de 2,5× et de 0,6× ont été déterminées pour la farine brevetée, la farine de qualité inférieure, le son, les remoulages et les finots. On n'a noté aucun résidu de tébuconazole dans les fractions transformées comestibles de farine et de son. Il ne sera donc pas nécessaire d'établir une LMR pour les résidus de tébuconazole dans la farine et le son de blé.

4.1.8 Viande, lait, volaille et œufs

Les chercheurs ont administré à des vaches laitières (Holstein Fresian, *Bos taurus*) des dragées de 30, 90 ou 300 ppm de tébuconazole pendant une période de 28 j. La charge alimentaire théorique maximale (CATM) pour les bovins est de 9 ppm. Les niveaux prévisibles de résidus combinés de tébuconazole et du métabolite HWG 2061 (hydroxy-tébuconazole) à 3 fois la CATM étaient inférieurs à 0,2 ppm dans le foie, les reins, les muscles et le gras, et inférieurs à 0,01 ppm dans le lait.

Les chercheurs ont administré à des poules pondeuses (Leghorn blanche, *Gallus gallus*) des rations quotidiennes d'aliments enrichis de 2, 6 ou 20 ppm de tébuconazole pendant une période de 28 j. Dans le cas de la volaille, la CATM était de 0,13 ppm. Les niveaux prévisibles de résidus combinés de tébuconazole et du métabolite HWG 2061 (hydroxy-tébuconazole) à 15 fois la CATM, étaient inférieurs à 0,1 ppm dans le foie, les muscles, le gras, la peau et les œufs.

Les niveaux prévisibles de résidus combinés de tébuconazole et du métabolite HWG 2061 (hydroxy-tébuconazole) dans la viande ou les sous-produits carnés et dans le lait ou les œufs à la suite d'une alimentation basée sur des cultures transformées selon les bonnes pratiques agricoles (BPA) étaient inférieurs à 0,2 et à 0,1 ppm, respectivement. Il existe actuellement des LMR pour les résidus combinés de tébuconazole et du métabolite HWG 2061 (hydroxy-tébuconazole) dans les produits carnés. On a relevé des concentrations de 0,2 et 0,1 ppm dans la viande ou les sous-produits carnés et dans le lait ou les œufs, respectivement.

4.1.9 Évaluation du risque alimentaire

Les chercheurs ont analysé les risques pour la santé humaine lié à l'exposition alimentaire découlant de l'utilisation du tébuconazole dans des produits canadiens et des denrées importées d'autres pays, dont les États-Unis. Pour ce faire, ils ont utilisé le modèle informatique d'évaluation de l'exposition par la voie alimentaire et de la base de données sur l'ingestion de denrées alimentaires (DEEM-FCID™). On a évalué le risque d'avoir un cancer et le risque de faire une affection chronique non cancéreuse, ainsi que l'exposition aiguë. Pour calculer le risque d'être atteint d'une affection chronique non cancéreuse, les chercheurs ont utilisé, d'une part, une DJA de 0,003 mg/kg p.c./j, d'après une DSEO de 3,0 mg/kg p.c./j provenant d'une étude d'un an sur la toxicité alimentaire chez les chiens et, d'autre part, un FI ou FS de 1 000. Pour évaluer le risque d'avoir un cancer, les chercheurs ont utilisé un indice de risque Q_1^* de 0,00589 (mg/kg p.c./j)$^{-1}$, en se fondant sur une étude touchant les tumeurs hépatiques chez les souris. Finalement, pour évaluer l'exposition aiguë chez un sous-groupe de femmes de 13 ans et plus, les chercheurs ont utilisé, d'une part, une DARf de 0,003 mg/kg p.c./j basée sur une DSEO de 3,0 mg/kg p.c./j provenant d'une étude sur le développement de la souris et, d'autre part, un FI ou FS de 1 000.

Les chercheurs ont estimé que le risque de développer une affection chronique non cancéreuse parmi les sous-groupes représentatifs de la population découlant d'une exposition à tous les produits alimentaires canadiens et importés contenant des niveaux acceptables de tébuconazole se situait entre 1,1 et 4,9 % de la DJA. À l'heure actuelle, les utilisations proposées du tébuconazole ne concernent que les applications agricoles. Par conséquent, au moment de

déterminer les taux d'exposition globale, on n'a considéré que l'exposition alimentaire résultant de l'ingestion d'aliments et d'eau potable (concentration prévue dans l'environnement [CPE] = 1,8 µg/L, niveau 2; la valeur de la CPE est fondée sur une dose d'utilisation proposée de 126 g m.a./ha/saison). L'exposition globale résultant de la consommation d'aliments et d'eau était de l'ordre de 2,0 à 6,8 % de la DJA, ce qui est acceptable et inférieur au seuil préoccupant. Le sous-groupe qui affichait les taux d'exposition les plus élevés était les enfants de 1 à 2 ans (6,8 % de la DJA).

Chez les femmes de 13 ans et plus, les chercheurs ont estimé qu'au 95^{e} percentile, l'exposition alimentaire aiguë se chiffrait à 4,9 et à 6,7 % de la DARf chez les sous-groupes de femmes enceintes et non allaitantes et de femmes allaitantes, respectivement. L'exposition globale résultant de la consommation d'aliments et d'eau était acceptable et inférieure au seuil préoccupant; elle se chiffrait, toujours chez les femmes de 13 ans et plus, à 6,2 et à 7,8 % de la DARf pour les femmes enceintes et non allaitantes et les femmes allaitantes, respectivement.

Pour l'ensemble de la population, les chercheurs ont estimé à $3,01 \times 10^{-7}$ le risque de développer un cancer à la suite d'une exposition à tous les produits alimentaires canadiens et importés contenant des niveaux acceptables de tébuconazole. On considère que ce niveau de risque est acceptable et se situe en deçà du seuil préoccupant. Lorsque les chercheurs ont mesuré l'exposition globale résultant de la consommation d'aliments et d'eau, ils ont estimé à moins de 1×10^{-6} le risque de développer un cancer au cours de la vie, et ce, pour l'ensemble de la population. Bien que ce niveau de risque soit inférieur au seuil préoccupant de Santé Canada, il ne tient pas compte d'une éventuelle fragilité accrue due à des expositions en bas âge à des substances cancérigènes. Lorsqu'on tient compte de cette fragilité potentielle, l'évaluation du risque de développer un cancer se rapproche du seuil préoccupant de Santé Canada. À ce titre, en l'absence de données supplémentaires permettant de préciser cette évaluation, on ne considérera aucun type d'exposition alimentaire additionnel au tébuconazole.

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement

Pour un résumé, voir l'annexe IV, tableaux 2 et 3.

5.1 Propriétés physico-chimiques pertinentes pour l'environnement

Les propriétés physi-cochimiques du tébuconazole ont déjà fait l'objet d'examens dans le cadre des demandes 1989-0604/0605.

Le tébuconazole est classé comme étant soluble dans l'eau (36 mg m.a./L). La solubilité est un facteur important en ce qui concerne le ruissellement et le lessivage dans les eaux souterraines. Le tébuconazole est relativement non volatil dans les conditions du champ (voir les valeurs de pression de vapeur et de la constante de la loi d'Henry) montre qu'il n'est pas volatil à partir des plans d'eau ou des surfaces humides. Le spectre d'absorption dans l'UV et le visible (λ_{max} 220,8 et aucune absorbance à $\lambda > 300$ nm) indique que sa phototransformation est improbable à la lumière naturelle. Le coefficient de partage *n*-octanol-eau (log K_{oe} = 3,70) montre que le

tébuconazole a un potentiel de bioaccumulation et de bioconcentration. Le tébuconazole n'a pas de groupe fonctionnel dissociable (annexe IV, tableau 1).

5.2 Transformation abiotique

La transformation abiotique n'est pas une voie importante de transformation du tébuconazole dans l'environnement. Le tébuconazole est stable à l'hydrolyse et à la phototransformation sur le sol et dans l'eau. On a déterminé que le temps de dissipation à 50 % (TD_{50}) du tébuconazole par photolyse est de 191 j dans le sol et de 590 j dans l'eau. Les valeurs de pression de vapeur et de constante de la loi d'Henry indiquent que le tébuconazole n'est pas volatil en conditions naturelles.

5.3 Biotransformation

Le tébuconazole n'est pas rapidement transformé dans le sol en conditions aérobies. On a évalué à 770 j le TD_{50} de ce composé à 23 °C dans un loam sableux, ce qui montre que le tébuconazole est persistant dans le sol selon la classification de Goring et coll. (1975). On n'a pas détecté de radioactivité volatile importante à aucun des intervalles d'échantillonnage. Le principal résidu dans le sol était le composé d'origine. À la fin de l'étude, les chercheurs ont déterminé par chromatographie sur couche mince (CCM) et par CLHP que 67,4 % de la radioactivité correspondait au composé d'origine. Une importante portion de la radioactivité n'a pu être extraite du sol (29,1 % de la radioactivité appliquée, à la fin de la période d'incubation). Bien que l'étude sur la biotransformation dans un sol anaérobie n'était pas conforme aux normes acceptables pour ce type d'examen, les résultats de cette étude et ceux obtenus dans un sol aérobie, ainsi que les résultats des études de biotransformation en milieu aquatique anaérobie et aérobie indiquent que le tébuconazole sera persistant en milieu anaérobie.

La biotransformation n'est pas une voie importante de transformation du tébuconazole en milieu aquatique (aérobie et anaérobie). Le TD_{50} du tébuconazole dans des systèmes aqueux complets est respectivement de 866 et 1 386 j en conditions anaérobies et aérobies, indiquant que le tébuconazole est persistant selon le schéma de classification de McEwen et Stephenson (1979). En milieu aquatique, le tébuconazole passe rapidement de l'eau vers les sédiments (jusqu'à 59 et 63 % en conditions aérobies et anaérobies, respectivement), là où il persiste. On n'a détecté aucun produit de transformation majeur; cependant, jusqu'à 19 % de la quantité appliquée s'est transformée en dioxyde de carbone au cours de la période de 52 semaines dans des conditions aquatiques aérobies.

5.4 Mobilité

D'après les résultats d'études en laboratoire sur l'adsorption et la désorption du tébuconazole dans divers sols, sa mobilité est de faible à modérée (coefficient d'adsorption normalisé pour le carbone organique $K_{oc\text{-}ads}$ = 462 - 1 251), selon la classification de McCall et coll. (1981). Les valeurs de désorption K_{oc} ($K_{oc\text{-}des}$ = 1 237 - 2 300) indiquent qu'une fois absorbé, le tébuconazole est plus difficilement désorbé. Il existe une corrélation entre l'adsorption du tébuconazole et la teneur en argile du sol car de plus grandes quantités de tébuconazole ont été adsorbées dans les sols ayant des teneurs élevées en argile.

La CCM du sol (valeurs de référence de 0,09 - 0,22) et les études de lessivage dans des colonnes de sol âgé (sol traité vieilli pendant 30 et 90 j) montrent que le tébuconazole a un faible potentiel de mobilité dans le sol. Moins de 1 % de la radioactivité a été lessivée au travers de la colonne (44,5 cm de longueur), et la majorité de la radioactivité récupérée correspondait au tébuconazole. Les autres composés radiomarqués extraits comptaient pour moins de 10 % de la radioactivité totale récupérée.

D'après les valeurs de pression de vapeur et de la constante de la loi d'Henry, il est peu probable qu'une proportion significative du tébuconazole appliqué se volatilise dans les conditions du champ.

Les résultats de l'adsorption et de la désorption du triazole (identifié par le demandeur comme un produit de transformation) dans divers sols montrent que selon la classification de McCall et coll. (1981), la mobilité du triazole est d'élevée à très élevée dans les sols ($K_{oc\text{-}ads}$ = 21,1 - 126,7). Toutefois, le triazole n'a pas été détecté comme étant un produit de transformation majeur dans aucune des études de laboratoire sur la transformation en milieu abiotique ou abiotique présentées par le demandeur.

5.5 Dissipation et accumulation au champ

Les études canadiennes sur la dissipation du tébuconazole au champ examinées antérieurement (demandes n^{os} 1989-0604, 1991-0524) comportaient des lacunes majeures. Toutefois, l'examinateur du demandeur a conclu, d'après le poids de la preuve de ces études, que le tébuconazole serait persistant dans le sol (valeurs de TD_{50} allant de 205 à 912 j) et qu'il pourrait être rémanent jusqu'à la saison de croissance subséquente. Cette conclusion est appuyée par les résultats d'essais au champ effectués aux États-Unis et examinés dans le cadre de demandes antérieures (TD_{50} = 81 - 857 j), ainsi que par les résultats d'études de biotransformation effectuées en laboratoire (TD_{50} = 770 j dans un sol aérobie).

Le demandeur effectue actuellement une étude sur le terrain se déroulant sur plusieurs années, qu'il prévoit achever en décembre 2004. L'ARLA procédera à une évaluation complète du composé en question lorsque le demandeur aura soumis cette étude.

5.6 Bioaccumulation

Le log K_{oe} du tébuconazole est de 3,70, ce qui indique un potentiel de bioconcentration ou de bioaccumulation. Cependant, on ne s'attend pas à ce que le tébuconazole et ses métabolites s'accumulent chez les organismes terrestres ou aquatiques, car les résultats d'études sur le lombric et le crapet arlequin, préalablement examinées dans le cadre des demandes n^{os} 1989-0604 et 0605, n'indiquent aucune bioaccumulation et une dépuration rapide du tébuconazole chez ces deux organismes. Les facteurs de bioaccumulation (FBA) étaient de 1,35 pour le lombric, de 13 pour les parties comestibles du poisson, de 150 pour les viscères et de 78 pour le poisson entier. Le principal métabolite identifié chez le crapet arlequin était un conjugué d'acide glucuronique du t-butyl hydroxy tébuconazole, comptant pour 63,1 et 58,6 % aux j 28 et 35 (dans les viscères). Le TD_{50} pour la dépuration de la radioactivité accumulée dans le lombric et le crapet arlequin variait de 1 à 3 j. Ces études montrent que le tébuconazole s'accumule rapidement dans le lombric et le crapet arlequin mais il y subit une dépuration rapide, et par conséquent, la bioaccumulation est peu probable.

5.7 Résumé du comportement et du devenir en milieu terrestre

La transformation abiotique n'est pas une voie importante de transformation du tébuconazole dans l'environnement. Le tébuconazole est stable à l'hydrolyse et à la photolyse sur le sol et dans l'eau. Les TD_{50} photolytiques du tébuconazole dans le sol et l'eau ont été évalués à 191 et 590 j, respectivement. Les valeurs de pression de vapeur et de la constante de la loi d'Henry indiquent que le tébuconazole n'est pas volatil en conditions naturelles.

Le tébuconazole est classé comme étant persistant tant en milieu aquatique qu'en milieu terrestre. Le TD_{50} de ce composé est estimé à 770 j dans le sol aérobie. Le demandeur n'a pas soumis d'étude acceptable sur la biotransformation dans un sol anaérobie, mais les résultats d'une étude non acceptable et d'études sur la biotransformation dans un sol aérobie, en milieu aquatique aérobie et anaérobie, ont montré que le tébuconazole est persistant dans un milieu anaérobie. Les TD_{50} du tébuconazole dans les systèmes aqueux complets étaient respectivement de 866 et 1 386 j sous conditions anaérobies et aérobies. En milieu aquatique, le tébuconazole passe rapidement de l'eau vers les sédiments (jusqu'à 59 et 63 % sous conditions aérobies et anaérobies respectivement), où il persiste.

Le tébuconazole montre une mobilité de faible à modérée dans les milieux environnementaux. Les résultats des études d'adsorption et de désorption indiquent que d'après la classification de McCall et coll. (1981), le tébuconazole a une mobilité de faible à modérée ($K_{oc\text{-}ads}$ = 462 - 1 251) dans les sols. Une fois adsorbé, la désorption sera fera plus lentement que l'adsorption, comme l'indiquent les valeurs supérieures du K_{oc} ($K_{oc\text{-}des}$ = 1 237 - 2 300). Il existe une corrélation entre l'adsorption du tébuconazole et la teneur en argile du sol car de plus grandes quantités de tébuconazole ont été adsorbées dans les sols ayant des teneurs élevées en argile.

La CCM du sol (valeurs de référence de 0,09 - 0,22) et les études de lessivage dans des colonnes de sol âgé montrent que le tébuconazole a un faible potentiel de mobilité dans le sol. Moins de 1 % de la radioactivité a été lessivée au travers de la colonne (44,5 cm de longueur); la majorité de la radioactivité récupérée correspondait au tébuconazole et se trouvait dans le segment de 0 à 24 cm. D'après les valeurs de pression de vapeur et de la constante de la loi d'Henry, il est peu probable que le tébuconazole appliqué se volatilise en conditions naturelles.

Le demandeur n'a pas soumis d'étude acceptable sur la dissipation du tébuconazole au champ. Toutefois, d'après le poids de la preuve (valeurs de TD_{50} de 205 à 912 j) établi dans les études sur la dissipation du tébuconazole qui n'étaient pas jugées acceptables (demandes n^{os} 1989-0604, 1991-0524), les résultats d'études au champ effectuées aux États-Unis (TD_{50} = 81 - 857 j), et les résultats d'études en laboratoire sur la biotransformation (TD_{50} dans le sol = 770 j), on peut conclure que le tébuconazole persistera dans le sol et aura une rémanence potentielle jusqu'à la saison de croissance subséquente. Le demandeur effectue actuellement une étude sur le terrain d'une durée de plusieurs années qu'il prévoit achever en décembre 2004. L'ARLA procédera à une évaluation complète du composé en question lorsque le demandeur aura soumis cette étude.

On ne s'attend pas ce que le tébuconazole et ses métabolites s'accumulent dans les organismes terrestres ou aquatiques.

Les résultats d'adsorption et de désorption du triazole (identifié par le demandeur comme un produit de transformation majeur) dans divers sols montrent que, selon la classification de McCall et coll. (1981), la mobilité du triazole est élevée à très élevée dans les sols ($K_{oc\text{-}ads}$ = 21,1 - 126,7). Toutefois, le triazole n'a pas été détecté comme un produit de transformation majeur dans aucune des études de laboratoire sur la transformation en milieu abiotique ou abiotique présentées par le demandeur.

5.8 Résumé du comportement et du devenir en milieu aquatique

Le profil d'emploi proposé pour le fongicide foliaire Folicur 432F sur le blé pourrait donner lieu à l'entrée du tébuconazole dans l'environnement aquatique par le biais du ruissellement et de la dérive de pulvérisation. Il est peu probable que la dissipation du tébuconazole soit affectée par la transformation abiotique en milieu aquatique car le tébuconazole est soluble et stable à l'hydrolyse et à la phototransformation dans l'eau (TD_{50} phototransformation = 590 j).

La biotransformation n'est pas une voie importante de transformation du tébuconazole en milieu aquatique. Le TD_{50} du tébuconazole dans des systèmes aqueux complets est respectivement de 866 et 1 386 j sous conditions anaérobies et aérobies, ce qui montre que le tébuconazole est persistant selon le schéma de classification de McEwen et Stephenson (1979). En milieu aquatique, le tébuconazole pase rapidement de l'eau vers les sédiments (jusqu'à 59 et 63 % sous conditions aérobies et anaérobies, respectivement), où il persiste. On n'a détecté aucun produit de transformation majeur; cependant, jusqu'à 19 % de la quantité appliquée s'est transformée en dioxyde de carbone au cours de la période de 52 semaines sous conditions aquatiques aérobies. La bioaccumulation du tébuconazole dans les organismes aquatiques est donc peu probable.

5.9 Concentrations prévues dans l'environnement

5.9.1 Sol

L'examinateur a calculé que la CPE pour le tébuconazole dans le sol était de 0,056 mg m.a./kg sol sec, immédiatement après l'application, en supposant une densité apparente normalisée de 1,5 g/cm^3, une profondeur de sol de 15 cm (dilution égale du pesticide sur une profondeur de 15 cm et aucune dissipation) et un scénario dans lequel la dose maximale de l'étiquette canadienne (126 g m.a./ha) est appliquée une seule fois sur le sol nu.

5.9.2 Systèmes aquatiques - Pulvérisation hors cible directe

La CPE du tébuconazole pulvérisé dans des plans d'eau à une profondeur de 30 cm (en supposant une dilution égale du pesticide dans les 30 cm de profondeur) est calculée en fonction d'une utilisation du produit à la dose saisonnière maximale. La CPE du tébuconazole dans l'eau après une application unique de 126 g m.a./ha équivaut à 0,042 mg m.a./L. Les études en laboratoire sur la solubilité, l'hydrolyse, la photolyse et la biotransformation en systèmes aquatiques montrent que le tébuconazole est persistant en milieu aquatique.

5.9.3 Eau potable

L'évaluation de CPE de tébuconazole dans les sources potentielles d'eau potable (eau souterraine et eau de surface) a été faite à l'aide de modèles informatiques de simulation. L'ARLA utilise ces valeurs pour l'évaluation des risques alimentaires.

CPE dans les eaux de surface
Les CPE du tébuconazole dans les eaux de surface ont été calculées à l'aide des modèles Pesticide Root Zone Model and the Exposure Analysis Modeling System (PRZM/EXAMS), lesquels simulent le ruissellement du pesticide d'un champ traité dans un plan d'eau adjacent et son devenir dans ce plan d'eau. Les concentrations de pesticide dans les eaux de surface ont été calculées dans deux types de sources d'eau potable vulnérables, un petit réservoir et une mare-réservoir des Prairies.

CPE dans les eaux souterraines
Les CPE du tébuconazole dans les eaux souterraines ont été calculées à l'aide du modèle Leaching Estimation and Chemistry Model (LEACHM) qui simule le lessivage à travers un profil de couches de sol pendant plusieurs années. Les concentrations calculées par le modèle sont des valeurs estimatives du flux, ou mouvement, de pesticide dans une source d'eau souterraine peu profonde (2 ou 5 m de profondeur) dans le temps.

On a d'abord effectué une évaluation de niveau 1 du tébuconazole dans l'eau potable, en se servant d'hypothèses prudentes relatives au devenir dans l'environnement, à la dose, au moment de l'application et au scénario géographique. On a choisi le scénario produisant la concentration maximale (définie comme étant le 90^e percentile) comme celui donnant une évaluation prudente de l'exposition potentielle. Le tableau 4 de l'annexe IV présente les renseignements concernant

l'application et les principales caractéristiques du devenir dans l'environnement. Le tableau 5 de l'annexe IV expose les CPE calculées pour l'évaluation de niveau 1 dans l'eau potable. On s'attend à ce que la valeur de CPE de niveau 1 permette d'étendre éventuellement l'emploi du pesticide à d'autres cultures, à cette même dose.

On a ensuite procédé à une évaluation de niveau 2 du tébuconazole dans l'eau potable en se servant de valeurs plus précises (moins prudentes) pour les paramètres du devenir dans l'environnement et de scénarios géographiques représentatifs basés sur le profil d'emploi du tébuconazole. Les renseignements concernant l'application et les principales caractéristiques du devenir dans l'environnement utilisées dans les modèles se trouvent au tableau 6 de l'annexe IV. Le tableau 7 de la même annexe présente les CPE calculées pour l'évaluation de niveau 2 dans l'eau potable.

On a précisé davantage l'évaluation de niveau 3 dans l'eau potable en modifiant les applications en fonction de la rotation des cultures. On a testé trois autres calendriers d'application en fonction de la rotation, soit deux années sur trois, une année sur deux et une année sur trois. On a également déterminé d'autres scénarios géographiques d'après des données d'utilisation. Le tableau 8 de l'annexe IV affiche les CPE calculées après avoir précisé davantage l'évaluation de niveau 2.

5.9.4 Végétation et autres sources d'alimentation

Les CPE du tébuconazole sur les sources d'alimentation de la faune sont basées sur la dose maximale d'application de 126 g m.a./ha. On a utilisé un scénario de pulvérisation hors cible directe, provenant d'un nomogramme élaboré par l'EPA à partir des données de Hoerger et Kenaga (1972) et Kenaga (1973), et modifié par Fletcher et coll. (1994) pour usage dans l'évaluation du risque écologique (Urban et Cook, 1986). Le tableau 9 de l'annexe IV présente les valeurs estimatives des CPE de tébuconazole sur la végétation et les insectes. Selon ces valeurs, les CPE dans le régime alimentaire des espèces non ciblées sont de 22,06 (colin de Virginie), 4,26 (canard colvert), 63,57 (rat), 63,18 (souris) et 95,05 mg m.a./kg poids sec (p.s.) de régime alimentaire (lapin) (tableau 10, annexe IV).

6.0 Effets sur les espèces non ciblées

6.1 Effets sur les organismes terrestres

Le tébuconazole de qualité technique ne s'est pas révélé toxique pour le lombric dans le cadre d'une étude de toxicité aiguë; la concentration létale à 50 % (CL_{50}) et la concentration sans effet observé (CSEO) sur la mortalité et la perte de poids se chiffraient respectivement à 1 381 et 178 mg m.a./kg sol.

Selon la classification d'Atkins et coll. (1981) (dose létale à 50 % [DL_{50}] par contact > 10,99 µg m.a./abeille), le tébuconazole est relativement non toxique (DL_{50} par contact de 176 µg m.a./abeille) pour les abeilles ouvrières. L'étude de toxicité orale n'a révélé aucune mortalité chez les abeilles exposées à la plus forte concentration à l'essai, soit 0,6 µg m.a./abeille.

Le demandeur n'a présenté qu'une seule étude de toxicité aiguë orale chez les oiseaux, étude qui avait déjà été examinée dans le cadre de demandes antérieures (n^{os} 1989-0604 et 1991-0524). D'après la description des catégories de l'EPA (EPA, 1985a), le tébuconazole de qualité technique est légèrement toxique pour le colin de Virginie (DL_{50} > 1 200 et 1 555 mg m.a./kg, mâles et femelles respectivement) sur une base orale aiguë. La CSEO se chiffrait à 432 mg/kg p.c., d'après une diminution du p.c. Toujours selon la description des catégories de l'EPA (EPA, 1985b), le tébuconazole est de pratiquement non toxique à légèrement toxique (CL_{50} > 5 000 et > 4 816 mg m.a./kg régime alimentaire pour le colin de Virginie et le canard colvert, respectivement) sur une base alimentaire à court terme. Les CSEO se chiffraient à < 325 et < 4 816 mg m.a./kg régime alimentaire pour le colin de Virginie et le canard colvert, respectivement, d'après une diminution du p.c. Dans une étude portant sur les effets du tébuconazole sur la reproduction du colin de Virginie, les chercheurs n'ont constaté aucun effet majeur sur la reproduction attribuable à la substance à l'essai. Il n'y avait pas de signe manifeste d'effets toxiques chez les parents, à l'exception d'un désordre nerveux touchant la position de la tête et d'effets sur la coordination générale chez une femelle dans le groupe soumis à la dose de 4,96 mg/kg, une femelle dans le groupe de 18,4 mg/kg (concentrations mesurées) et un mâle dans le groupe de 73,5 mg/kg. L'examinateur de l'ARLA a chiffré la CSEO à 18,5 mg m.a./kg d'après l'observation de ce trouble. On ne sait pour quelle raison, dans cet examen, on a opté pour la valeur de référence de 18,5 mg m.a./kg lorsqu'un effet semblable a également été observé à une dose d'essai inférieure (4,96 mg m.a./kg).

Dans une étude sur la reproduction du canard colvert, les chercheurs ont établi la CSEO à 75,8 mg/kg (la concentration la plus élevée à l'essai). Ils n'ont constaté aucune mortalité et aucun signe clinique manifeste. Il n'y avait pas d'effet statistiquement significatif sur la consommation moyenne d'aliments ou sur le p.c. moyen des oiseaux dans les groupes à l'essai et aucun effet significatif sur les paramètres de reproduction étudiés.

Les études concernant les effets du tébuconazole de qualité technique sur la reproduction du colin de Virginie et du canard colvert présentées dans le cadre des demandes en cours (n^{os} 2002-3298 et 3299) sont considérées comme complémentaires aux études soumises antérieurement et aux rapports ayant déjà fait l'objet d'examens. Il n'a pas été possible de déterminer une CSEO à partir d'aucune de ces deux études.

Selon la description des catégories de l'EPA (EPA, 1985c), le tébuconazole est pratiquement non toxique (DL_{50} > 2 000 mg m.a./kg p.c.) pour les mammifères sauvages sur une base orale aiguë. Le tébuconazole s'est révélé d'une faible toxicité aiguë par voie cutanée (DL_{50} > 5 000 mg m.a./kg p.c.) et par inhalation (CL_{50} > 0,371 et > 5,093 mg m.a./L aérosol et poudre, respectivement) pour les rats, et très peu irritant pour les yeux de lapin. Le produit n'était ni un sensibilisant ni un irritant cutané.

Le produit de formulation Folicur 432F (40,6 % de MAQT) s'est révélé d'une faible toxicité aiguë pour les rats par voie orale (DL_{50} mâle = 3 776 mg/kg p.c., DL_{50} femelle = 3 710 mg/kg p.c., DL_{50} combinée = 3 743 mg/kg p.c.), par voie cutanée (DL_{50} > 2 011 mg/kg p.c.) et par inhalation (CL_{50} > 2,51 mg/L). Le Folicur 3.6F était très peu irritant pour les yeux de lapin, légèrement irritant pour la peau de lapin et n'a pas été considéré comme un sensibilisant cutané chez les cobayes.

Les résultats des études de toxicité orale à court terme (28 et 90 j) chez les rats montrent que le foie et la rate sont les principaux organes touchés. Les chercheurs ont établi la DSEO sur le rat à 30 mg m.a./kg p.c./j (pour les deux sexes) dans l'étude de toxicité de 28 j, et à 100 ppm (soit 7,5 mg m.a./kg p.c./j chez le mâle et 9,4 mg m.a./kg p.c/j chez la femelle) dans l'étude de toxicité de 90 j.

Dans le cadre des deux études de toxicité alimentaire chez les chiens, celle de 90 j et celle d'un an, le tébuconazole a eu certains effets sur le cristallin (cataractes et dégénérescence du cristallin). Le foie, la rate et les glandes surrénales ont également été touchées. Les chercheurs ont chiffré les DSEO à 200 ppm (7,2 mg m.a./kg p.c./j pour les mâles et 7,7 mg m.a./kg p.c./j pour les femelles) pour l'étude alimentaire de 90 j chez les chiens, et à 100 ppm (2,96 mg m.a./kg p.c./j, mâles et femelles) pour l'étude alimentaire d'un an chez les chiens. Dans une autre étude d'un an chez les chiens, ils ont établi la DSEO à 200 ppm (6,4 mg m.a./kg p.c./j, mâles et femelles).

Dans les études cutanées, aucune toxicité systémique n'a été relevée chez les lapins traités pendant une période de trois semaines. La DSEO était > 250 mg m.a./kg p.c./j. Dans une autre étude de toxicité cutanée de trois semaines chez les lapins, la DSEO était de 1 000 mg m.a./kg p.c./j (la seule dose a l'essai) sans aucun signe de toxicité systémique.

Dans une étude de toxicité par inhalation d'une durée de 3 semaines, les chercheurs ont fait état d'une DSEO de 0,156 mg m.a./L/j (équivalent à 42,3 mg/kg p.c./j) pour les rats, d'après l'observation de signes cliniques et d'une activité enzymatique hépatique accrue à la dose la plus élevée (0,156 mg m.a./L).

Le potentiel cancérigène du tébuconazole a été étudié chez les rats et les souris. Dans une étude de toxicité chronique et d'oncogénicité chez les rats (étude alimentaire de 2 ans), les chercheurs n'ont pu établir de preuve de cancérogénicité à des doses allant jusqu'à 1 000 ppm (mâles = 55 mg m.a./kg p.c./j et femelles = 86,3 mg m.a./kg p.c./j). Ils ont chiffré la DSEO pour la toxicité chronique à 100 ppm (mâles = 4,7 mg m.a./kg p.c./j et femelles = 6,5 mg m.a./kg p.c./j) d'après les effets liés au traitement sur la rate, le foie et les glandes surrénales. Dans des études de toxicité chronique et d'oncogénicité chez les souris, les chercheurs ont chiffré la DSEO à 60 ppm (18,2 et 26,1 mg m.a./kg p.c./j pour les mâles et femelles, respectivement) d'après les effets liés au traitement sur le foie. Ils n'ont toutefois signalé aucune augmentation de l'incidence de tumeurs.

Dans une étude sur la reproduction chez le rat portant sur plusieurs générations, les chercheurs ont chiffré la DSEO à 300 ppm (24,4 mg m.a./kg p.c./j pour les mâles et 30,9 mg m.a./kg p.c./j pour les femelles) d'après les effets observés chez les parents et les petits. Dans une étude de toxicité sur le plan du développement chez les souris, les valeurs de DSEO ont été établies à 10 et 3 mg m.a./kg p.c./j, d'après les effets systémiques chez les mères (effets sur les enzymes hépatiques et légère vacuolisation du foie) et les effets sur le développement (incidence de graves malformations externes et viscérales), respectivement. Chez les lapins, les valeurs correspondantes étaient de 25,8 et 30 mg m.a./kg p.c./j (effets systémiques chez la mère) et de 25,8 et 10 mg m.a./kg p.c./j (effets sur le développement). Les résultats de ces études de toxicité sur le plan du développement montrent que le tébuconazole a un potentiel tératogène et qu'il peut accroître la sensibilité fœtale des souris et des lapins.

Dans des études sur la toxicité cutanée, les chercheurs ont traité des rats avec du tébuconazole de qualité technique à des concentrations allant jusqu'à 1 000 mg m.a./kg p.c./j et ont chiffré les DSEO à 1 000 mg m.a./kg p.c./j pour les effets systémiques maternels, à < 1 000 mg m.a./kg p.c./j pour les effets cutanés chez les mères, et à 1 000 mg m.a./kg p.c./j pour les effets sur le développement. Ils n'ont constaté aucun signe de toxicité systémique ou d'effet nocif sur le développement.

Les essais sur la génotoxicité et la mutagénicité ont donné des résultats négatifs.

Dans une étude de neurotoxicité aiguë chez les rats, les chercheurs ont observé des signes de neurotoxicité (augmentation de l'activité motrice et locomotrice) au j 0 (tous les rats avaient récupéré au j 7) du traitement à 500 mg m.a./kg p.c., et 6 mâles sur 12 sont morts aux j 1 et 2 du traitement à 1 000 mg/kg p.c. Ils ont établi la DSEO à 100 mg/kg p.c./j. Dans une étude de neurotoxicité subchronique chez les rats, ils ont chiffré les DSEO à 400 ppm (mâles = 29,2 mg m.a./kg p.c./j et femelles = 34 mg m.a./kg p.c./j) pour la toxicité systémique et à 1 600 ppm (mâles = 107 mg m.a./kg p.c./j et femelles = 122 mg m.a./kg p.c./j) pour la neurotoxicité. Dans cette étude, ils n'ont constaté aucune neurotoxicité liée au traitement. Dans une étude de neurotoxicité sur le plan du développement chez les rats, les DSEO pour la toxicité systémique et la neurotoxicité étaient de 300 ppm (22 mg m.a./kg p.c./j). Les chercheurs n'ont constaté aucune neurotoxicité liée au traitement à des doses allant jusqu'à 1 000 ppm, la plus forte dose à l'essai, et ont donc établi la DSEO à 1 000 ppm (65 mg m.a./kg/j).

Les chercheurs ont évalué l'effet du fongicide Folicur 432F sur l'émergence des semis et la vigueur végétative de six espèces de dicotylédones et quatre espèces de monocotylédones (niveau 1). Ils n'ont constaté aucun effet nocif sur le pourcentage d'émergence des semis (nombre de graines semées par réplicat/nombre de plantules émergées × 100) chez aucune des dix espèces à l'essai. Ils ont noté que la hauteur des plantules de soya et de tomate ainsi que leur p.s. étaient inférieurs aux valeurs relevées dans les groupes témoins mis en commun (respectivement de 42 et 36 % pour la hauteur et le p.s. du soya, et de 34 et 50 % pour la hauteur et le p.s. de la tomate). Les résultats de l'évaluation de la phytotoxicité en ce qui concerne l'émergence des semis ont révélé une importante phytotoxicité pour le soya (50 %), la tomate (48 %) et le navet (41 %) (un effet phytotoxique ≥ 25 % était considéré comme significatif). Les paramètres les plus sensibles correspondaient à la phytotoxicité pour le soya, au poids pour la

tomate et à la phytotoxicité pour le navet. Les chercheurs n'ont pas constaté d'effet nocif dans le cadre de l'essai sur la vigueur végétative, et ce, pour aucune des cultures à l'essai.

L'étude de niveau 2 portait sur l'émergence des semis de soya, de tomate et de navet. Aucun effet nocif n'a été constaté sur l'émergence des semis ou le pourcentage de survie de ces cultures. La CSEO pour ces paramètres était de 453 g m.a./ha, et les valeurs de concentration efficace à 25 et à 50 % (CE_{25} et CE_{50}) étaient toutes deux > 453 g m.a./ha pour ces trois cultures.

Pour ce qui est de l'effet du composé sur la hauteur des plantules, les chercheurs ont choisi une CSEO de 227 g m.a./ha pour le soya avec des valeurs de CE_{25} et CE_{50} > 453 g m.a./ha. Ils ont établi la CSEO à 57 g m.a./ha pour le navet et la tomate. Les valeurs de CE_{25} et de CE_{50} pour le navet étaient toutes deux > 453 g m.a./ha. La culture la plus sensible pour ce qui est de ce paramètre était la tomate avec une CE_{25} de 291 g m.a./ha et une CE_{50} > 453 g m.a./ha.

Pour ce qui est du p.s., les résultats pour le soya n'étaient pas statistiquement différents des témoins ($p > 0,05$). Par conséquent, on a déterminé la CSEO à 453 g m.a./ha, avec des CE_{25} et CE_{50} > 453 g m.a./ha. Pour le navet, on a établi les valeurs de CSEO, CE_{25} et CE_{50} à 227, 416 et > 453 g m.a./ha, respectivement. L'espèce la plus vulnérable à l'essai était la tomate, avec des valeurs de CSEO, CE_{25} et CE_{50} de 57, 102 et 341 g m.a./ha, respectivement.

Pour ce qui est de la phytotoxicité chez la tomate, le navet et le soya, la CSEO était de 113 g m.a./ha. Les valeurs de CE_{25} et de CE_{50} pour le soya et le navet étaient > 453 g m.a./ha. L'espèce la plus sensible à l'essai, d'après la phytotoxicité, était la tomate, avec des CE_{25} et CE_{50} de 398 et > 453 g m.a./ha, respectivement.

Ces études de toxicité ont été classées à titre d'études supplémentaires et elles sont conformes aux exigences relatives aux études de toxicité (de niveaux 1 et 2) sur l'émergence des semis. Le demandeur doit toutefois soumettre une nouvelle étude intégrant les effets des surfactants non-ioniques recommandés.

Le tableau 11 de l'annexe IV présente un sommaire des données sur la toxicité du tébuconazole chez les organismes terrestres.

6.2 Effets sur les organismes aquatiques

Toxicité aiguë pour les organismes d'eau douce

Dans une étude de toxicité aiguë sur *Daphnia magna*, les chercheurs ont chiffré la CSEO à 0,74 mg m.a./L d'après la mortalité et d'autres effets non précisés.

Les CL_{50} (96 h) étaient de 4,4 mg m.a./L pour la truite arc-en-ciel et de 5,7 mg m.a./L pour le crapet arlequin. Les valeurs de CSEO correspondantes étaient de 1,5 mg m.a./L et < 1,4 mg m.a./L. Par conséquent, selon la classification descriptive de l'EPA (EPA, 1985d), le tébuconazole est modérément toxique ($1 < CL_{50} \leq 10$ mg/L) pour le poisson d'eau douce.

Dans une étude portant sur l'inhibition de la croissance chez l'algue verte (*Scenedesmus subspicatus*), les chercheurs ont fait état des valeurs suivantes : CE_{50} (96 h) de 1,64 mg m.a./L pour la biomasse; CE_{50} (96 h) de 4,01 mg m.a./L pour le taux de croissance; CSEO de 0,32 mg m.a./L pour la biomasse; CSEO de 1,0 mg m.a./L pour le taux de croissance.

Dans une étude de 4 j sur la toxicité aiguë chez l'algue verte (*Selenastrum capricornutum*), les valeurs de CSEO, CE_{25} et CE_{50} basées sur la densité cellulaire étaient respectivement de 2,46, 1,96 et 2,83 mg m.a./L.

Dans une étude de 14 j sur la toxicité aiguë chez les plantes vasculaires flottantes d'eau douce, les chercheurs ont exposé les lentilles d'eau (*Lemna gibba* G3) au Folicur de qualité technique. Au j 14, la CSEO, la CE_{25} et la CE_{50}, d'après le nombre de frondes, se chiffraient à 62,3, 91,2 et 144,4 µg m.a./L respectivement. Au même jour, on obtenait d'après la biomasse, des valeurs de 62,3, 96,7 et 179,8 µg m.a./L, respectivement.

Toxicité aiguë pour les organismes estuariens et marins
Selon les catégories descriptives de l'EPA (EPA, 1985e), le tébuconazole de qualité technique est fortement toxique ($0,1 < CL_{50} \leq 1$ mg/L) pour les crustacés estuariens et marins. Les valeurs de CL_{50} et CSEO déclarées pour la mysis étaient respectivement de 0,45 et < 0,30 mg m.a./L.

Dans le cadre d'une étude sur l'huître américaine, la CL_{50} et la CSEO pour ce qui est de la croissance de la coquille se chiffraient à 3,0 et 1,7 mg m.a./L, respectivement. Selon les résultats de cette étude et les catégories descriptives de l'EPA (EPA, 1985f) le tébuconazole est modérément toxique ($1< CL_{50} \leq 10$ mg/L) pour les mollusques estuariens et marins.

Toxicité chronique pour les organismes d'eau douce
Dans le cadre d'une étude sur les effets chroniques (21 j) du tébuconazole de qualité technique sur les daphnies, la CE_{50} et la CSEO se chiffraient à 0,33 et 0,12 mg m.a./L.

La CSEO déclarée dans une étude de toxicité portant sur les premiers stades de vie chez la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) était de 12 µg m.a./L selon l'apparence et le comportement anormaux des larves (coloration foncée et perte d'équilibre).

Toxicité chronique pour les organismes estuariens et marins
Les chercheurs ont étudié la toxicité chronique du HGW 1608 (tébuconazole) pendant 203 j (un cycle de vie complet) chez le mené tête-de-mouton (*Cyprinodon variegatus*), dans des conditions d'écoulement continu. Ils ont déterminé que les $CSEO_{\text{génération Fo}}$, d'après l'observation d'effets nocifs sur la longueur et la reproduction, étaient de 43,6 et 96,7 µg m.a./L, respectivement. La $CL_{50\ \text{génération F1}}$ était > 97,8 µg m.a./L et les $CSEO_{\text{génération F1}}$, d'après la mortalité et les effets nocifs sur l'éclosion des œufs étaient de 97,8 et 97,8 µg m.a./L, respectivement. En fonction des résultats de cette étude, la croissance (longueur au j 33) de la génération parentale (F_0) était le paramètre le plus sensible avec une de CSEO = 43,6 µg m.a./L.

Le tableau 12 de l'annexe IV résume les données sur la toxicité du tébuconazole pour les organismes aquatiques. En milieu aquatique, le tébuconazole passe rapidement de l'eau aux

sédiments (jusqu'à 59 % sous conditions aérobies et 63 % sous conditions anaérobies), où il persiste (tel que décrit à la section 5.8). Par conséquent, il sera nécessaire d'effectuer une étude sur la toxicité du tébuconazole chez un organisme aquatique vivant dans les sédiments.

6.3 Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées

Données non requises.

6.4 Caractérisation des risques

6.4.1 Comportement dans l'environnement

La transformation abiotique n'est pas une voie importante de transformation du tébuconazole dans l'environnement. Le tébuconazole est stable à l'hydrolyse et à la photolyse sur le sol et dans l'eau. On a déterminé les TD_{50} photolytique du tébuconazole dans le sol et dans l'eau à 191 et 590 j, respectivement. Les valeurs de pression de vapeur et de la constante de la loi d'Henry montrent que le tébuconazole n'est pas volatil en conditions naturelles.

Le tébuconazole est classé persistant en milieux terrestre et aquatique. On a calculé un TD_{50} de 770 j pour ce composé dans le sol aérobie. Le demandeur n'a pas fourni d'étude acceptable sur la biotransformation dans un sol anaérobie mais les résultats d'une étude non acceptable et ceux des études de biotransformation dans un sol aérobie et dans un milieu aquatique aérobie et anaérobie montrent que le tébuconazole sera persistant dans des conditions anaérobies. Les TD_{50} du tébuconazole dans les systèmes aqueux complets sont de 866 et 1 386 j en conditions anaérobies et aérobies, respectivement. En milieu aquatique, le tébuconazole passe rapidement de l'eau vers les sédiments, où il persiste (jusqu'à 59 % dans des conditions aérobies et 63 % dans des conditions anaérobies).

Le tébuconazole révèle une mobilité de faible à modérée dans les milieux environnementaux. Selon la classification de McCall et coll. (1981), les résultats d'études d'adsorption et de désorption montrent que le tébuconazole a une mobilité de faible à modérée ($K_{oc\text{-}ads}$ = 462 - 1251) dans les sols. Une fois adsorbé, le processus de désorption sera plus lent que celui d'adsorption, comme l'indiquent les fortes valeurs de K_{oc} ($K_{oc\text{-}des}$ = 1 237 - 2 300). Il existe une corrélation entre l'adsorption du tébuconazole et le contenu en argile du sol car de plus grandes quantités de tébuconazole sont adsorbées dans un sol ayant une teneur élevée en argile.

La CCM du sol (valeurs de référence de 0,09 - 0,22) et les études de lessivage dans une colonne de sol âgé montrent que le tébuconazole a un faible potentiel de mobilité dans le sol. Moins de 1 % de la radioactivité a été lessivée dans la colonne (44,5 cm en longueur) et la majorité de la radioactivité récupérée correspond au tébuconazole et a été retrouvée dans le segment de 0 à 24 cm. Les valeurs de pression de vapeur et de la constante de la loi d'Henry indiquent qu'il est peu probable que le tébuconazole se volatilise en conditions naturelles.

Les résultats d'études d'adsorption et de désorption du triazole (identifié par le demandeur comme un produit de transformation) dans divers sols ont montré que le triazole a, selon la classification de McCall et coll. (1981), une mobilité élevée à très élevée dans le sol ($K_{oc\text{-}ads}$ = 21,1 - 126,7). Cependant, le triazole n'a pas été détecté comme produit de transformation majeur dans aucune des études de laboratoire, avec conditions abiotiques ou biotiques, présentées par le demandeur.

Le demandeur n'a pas fourni d'étude canadienne acceptable sur la dissipation au champ. D'après le poids de la preuve des études de dissipation au champ jugées inacceptables (TD_{50} = 205 - 912 j soumises dans le cadre des demandes n^{os} 1989-0604, 1991-0524), d'après les résultats des études au champ menées aux États-Unis (TD_{50} = 81 - 857 j) et d'après les résultats d'études en laboratoire sur la biotransformation (TD_{50} = 770 j dans le sol), il a été conclu que le tébuconazole est persistant et potentiellement rémanent au champ jusqu'à la prochaine saison de croissance. Le demandeur effectue actuellement une étude au champ sur une période de plusieurs années, qui devrait se terminer en décembre 2004. L'ARLA procédera à une évaluation complète du produit en question lorsque le demandeur aura soumis les résultats de cette étude.

La bioaccumulation du tébuconazole et de ses métabolites dans les organismes terrestres ou aquatiques est peu probable si l'on se fie à l'absence de bioaccumulation et à la dépuration rapide du tébuconazole observées chez le lombric et le crapet arlequin. Les FBA étaient de 1,35 pour le lombric, de 13 pour les parties comestibles du poisson, de 150 pour les viscères et de 78 pour le poisson entier. Le principal métabolite identifié chez le crapet arlequin était le conjugué d'acide glucuronide du t-butyl hydroxy tébuconazole, représentant 63,1 et 58,6 % des résidus trouvés dans les viscères aux j 28 et 35. Le TD_{50} pour la dépuration du produit radiomarqué chez le lombric et le crapet arlequin variait de 1 à 3 j. Ces études montrent que le tébuconazole s'accumule facilement chez le lombric et le crapet arlequin et est rapidement dépuré, et que, par conséquent, la bioaccumulation est peu probable.

6.4.2 Organismes terrestres

Lombrics
D'après la comparaison des CPE calculées dans le sol (0,056 mg m.a./kg sol sec) et des CL_{50} et CSEO (1 381 et 178 mg m.a./kg sol, respectivement) le risque létal et sublétal du tébuconazole pour le lombric est négligeable. Les quotients de risque (QR) à court terme pour la mortalité du lombric étaient de 0,000 0406 (CPE/CL_{50}) et de 0,000 315 (CPE/CSEO) pour les effets sublétaux.

Abeilles
Les abeilles domestiques sont d'importants pollinisateurs qui peuvent être exposés au tébuconazole par le biais d'une pulvérisation directe ou par contact avec des végétaux traités. Selon la classification d'Atkins et coll. (1981), le tébuconazole est relativement non toxique pour les abeilles domestiques (DL_{50} par contact > 10,99 µg m.a./abeille). On a chiffré la DL_{50} par contact à 176 µg m.a./abeille. Le QR de toxicité par contact pour les abeilles est de 0,000 63 (CPE/DL_{50}), où la CPE est la dose de 0,126 kg/ha proposée sur l'étiquette. La DL_{50} de 176 µg m.a./abeille a été convertie en kg/ha en multipliant le nombre de µg m.a./abeille par 1,12 (176 µg

m.a./abeille × 1,12 = 197,12 kg m.a./ha, CPE/LD50 = 0,126/197,12 = 0,000 63). Par conséquent, le risque que représente le tébuconazole pour les abeilles domestiques est négligeable.

Oiseaux

La possibilité que des oiseaux soient exposés directement ou indirectement au tébuconazole ne peut être écartée. Les oiseaux peuvent principalement être exposés à la m.a. en consommant des aliments contaminés. La procédure d'évaluation des risques se base sur les individus en l'absence de critères couramment utilisés pour estimer l'importance des effets au niveau d'une population.

Dans l'évaluation du risque oral aigu pour les oiseaux, l'examinateur a utilisé les données des oiseaux femelles dans une étude de toxicité aiguë par voie orale. D'après la CA de 0,0152 kg p.s./individu/j et le poids corporel individuel (PCI) de 0,17 kg p.c./individu, la dose journalière (DJ) a été chiffrée à 0,34 mg m.a./individu/j. La DL_{50} et la CSEO étaient >1 200 et 432 mg m.a./kg p.c. Selon la DJ, le nombre maximum de j d'absorption de tébuconazole par un oiseau sauvage équivalant à la dose administrée par gavage qui aurait tué la moitié des individus dans la population en laboratoire, est de 608 j. Le nombre maximum de j d'absorption de tébuconazole par un oiseau sauvage équivalant à la dose administrée par gavage qui n'a pas eu d'effet observable (CSEO) sur la population en laboratoire est de 219 j. Par conséquent, le risque oral aigu que présente le tébuconazole pour un oiseau sauvage devrait être négligeable pour le profil d'emploi proposé.

Les valeurs du QR alimentaire pour le colin de Virginie, d'après la mortalité et les effets sublétaux, sont de 0,004 41 (CPE/CL_{50}) et 0,0679 (CPE/CSEO), respectivement. Les valeurs correspondantes du QR pour le canard colvert sont de 0,000 885 et 0,000 885, respectivement. Par conséquent, chez les oiseaux, le risque d'effets létaux et sublétaux après exposition alimentaire au tébuconazole est négligeable (QR < 0,1).

Le QR pour ce qui est de la reproduction (CPE/CSEO) est de 0,0562 pour le canard colvert, tandis que pour le colin de Virginie, d'après les effets neurologiques observés chez les parents, ce QR est de 1,2. Ainsi, le risque d'effets du técabunozole sur la reproduction du canard colvert sont négligeables, alors que le risque d'effets nocifs chez le colin de Virginie sont modérés. Par conséquent, le risque d'effets nocifs chroniques chez les oiseaux est modéré.

L'évaluation initiale du risque d'effets chez les oiseaux s'est faite en fonction de scénarios d'exposition prudents au moyen desquels on a déterminé que le risque d'effets aigus du tébuconazole chez les oiseaux était négligeable après exposition par voie orale et alimentaire. Toutefois, le risque d'effets nocifs chroniques chez les oiseaux est modéré.

Pour ce qui est des effets chroniques et des effets sur la reproduction du colin de Virginie, il existe une certaine incertitude quant à la valeur de référence utilisée dans l'évaluation des risques. Cette incertitude provient de l'interprétation et du choix de la valeur de la CSEO de 18,4 mg/kg (basée sur des troubles neurologiques) dans le cadre d'une étude soumise antérieurement (rapport n° 96776, 1988, examen de la Division de l'évaluation environnementales, demande n^{os} 89-0604/0605). Les incidences de désordre neurologique, observées seulement chez les groupes soumis au traitement (un oiseau affecté dans chaque

groupe de traitement), pouvaient ou non être reliées à l'exposition au tébuconazole car ces désordres ont seulement été observés dans les groupes traités, et non dans le groupe témoin. Ces incidences n'ont pas été signalées dans l'étude sur la reproduction du canard colvert ni dans les études complémentaires effectuées sur le colin de Virginie et le canard colvert à des concentrations beaucoup plus fortes (jusqu'à 290 mg m.a./kg). Il n'a toutefois pas été possible de déterminer une CSEO dans l'étude complémentaire sur le colin de Virginie car les effets nocifs du tébuconazole sur les paramètres de reproduction (réduction du nombre d'oisillons éclos et du p.c. des survivants après 14 j) ont été constatés à la plus faible concentration à l'essai, soit 156 mg/kg régime alimentaire. On a également signalé la présence de troubles neurologiques chez les mammifères (dans l'étude sur la neurotoxicité aiguë chez le rat).

Compte tenu des incertitudes entourant les valeurs de référence, on a conclu que le risque d'effets chroniques ou d'effets sur la reproduction pour le profil d'emploi proposé ne pouvait être caractérisé de façon satisfaisante à ce stade-ci.

En se fondant sur ces considérations, le demandeur devra soumettre une nouvelle étude sur les effets chroniques et les effets du tébuconazole sur la reproduction du colin de Virginie. Cette étude devrait porter sur une bien plus grande gamme de concentrations, ce qui serait plus réaliste pour le profil d'emploi proposé.

Petits mammifères sauvages

Les mammifères sauvages pourraient être exposés aux résidus de tébuconazole en consommant de la végétation traitée par pulvérisation ou des proies contaminées. Tout comme pour les oiseaux, la procédure d'évaluation du risque est fondée sur le risque pour les individus. Les CPE du tébuconazole dans le régime alimentaire des rats et des souris étaient de 63,57 et 63,18 mg m.a./kg p.s. d'aliments, respectivement, correspondant à une application maximale de 126 g m.a./ha.

Dans l'évaluation des risques aigus chez le rat, les chercheurs ont utilisé des valeurs par défaut pour la CA (0,060 kg p.s./individu/j) et le PCI (0,35 kg p.c./individu) (EPA, 1988). Ils ont chiffré la DJ à 3,81 mg m.a./individu/j. La DL_{50} était de 2 850 mg/kg p.c. Comme aucune DSEO n'avait été établie, on a utilisé un dixième de la DL_{50}. Selon la DJ, le nombre maximum de j d'absorption de tébuconazole par un rat équivalant à une dose administrée par gavage qui tue 50 % des individus d'une population de laboratoire, est de 262 j. Le nombre maximum de j d'absorption de tébuconazole par un rat pour atteindre la DSEO est de 26,2 j.

Dans le cadre de l'évaluation des risques aigus pour la souris, on a utilisé des valeurs par défaut pour la CA (0,0060 kg p.s./individu/j) et le PCI (0,033 kg p.c./individu) (EPA, 1988). La DJ obtenue par calcul était de 0,38 mg m.a./individu/j. La DL_{50} était de 4 000 mg/kg p.c. Comme aucune DSEO n'avait été établie, on a utilisé un dixième de la DL_{50}. Selon la DJ, le nombre maximum de j d'absorption de tébuconazole par une souris équivalant à une dose administrée par gavage qui tue 50 % des individus d'une population de laboratoire, est de 348 j. Le nombre maximum de j d'absorption de tébuconazole par une souris pour atteindre la DSEO est de 35 j.

Dans le cadre de l'évaluation de la neurotoxicité aiguë chez les rats, on a utilisé les valeurs par défaut susmentionnées et on a calculé une DJ de 3,81 mg m.a./individu/j. Compte tenu de la DSEO de 100 mg/kg p.c., le nombre maximum de j d'absorption de tébuconazole par un rat pour atteindre cette DSEO de neurotoxicité était de 9,2 j. Par conséquent, on s'attend à ce que le risque aigu que représente le tébuconazole pour les petits mammifères sauvages soit négligeable pour le profil d'emploi proposé.

Les chercheurs ont étudié la toxicité alimentaire à court terme du tébuconazole chez le rat et la souris. La valeur de DSEO la plus sensible et la plus pertinente était de 7,5 mg/kg p.c./j, d'après les résultats d'une étude alimentaire de 90 j. On a obtenu par calcul un QR de 8,5 pour le rat. Cela représente un risque modéré pour les petits mammifères sauvages d'après cette étude alimentaire à court terme.

Dans l'évaluation des études sur la reproduction, le paramètre le plus sensible et approprié pour la DSEO était de 3 mg/kg p.c./j d'après les effets tératogènes et la sensibilité fœtale accrue des souris. On a chiffré le QR à 21,1. Cela représente un risque élevé pour les petits mammifères sauvages d'après les effets tératogènes.

Plantes terrestres

Dans le cadre de l'essai sur la toxicité pour l'émergence des semis (niveau 2) de végétaux terrestres, le paramètre le plus sensible était le poids des tomates (CSEO de 57 et CE_{25} de 102 g m.a./ha). En comparant la CE_{25} de 102 g m.a./ha à la CPE résultant d'une application de Folicur 432F (126 g m.a./ha), on obtient un QR (CPE/EC_{25}) de 1,2, ce qui représente un risque modéré pour les végétaux terrestres. Les chercheurs n'ont observé aucun effet nocif sur la vigueur végétative à la plus forte concentration testée (453 g m.a./ha).

Le demandeur recommande l'utilisation de la PC proposée, le fongicide Folicur 432F, avec un surfactant non ionique homologué comme Agral 90 ou AgSurf. Ces surfactants n'ont pas été inclus dans les études en question. L'ajout d'un adjuvant ou d'un surfactant à la formulation ou au mélange en cuve peut accroître ou modifier les caractéristiques physiques ou chimiques du produit antiparasitaire et, par conséquent, modifier les effets phytotoxiques du pesticide. Selon les directives de l'Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances de l'EPA (Office of Prevention Pesticides and Toxic Substances [OPPTS] 850.400, *Background - Nontarget Plant Testing*, 1996a, et OPPTS 850.4225, *Seedling Emergence Tier II*, 1996b), si l'emploi d'un adjuvant est recommandé sur l'étiquette du produit, on doit inclure dans les essais un adjuvant représentatif à la dose recommandée. Le demandeur devra présenter des essais qui comparent les résultats de l'utilisation du pesticide plus un adjuvant ou un surfactant aux résultats de l'utilisation du pesticide sans autre ajout, ainsi qu'aux résultats obtenus sans traitement (témoin) et aux résultats obtenus sans pesticide mais avec ajout d'adjuvant ou de surfactant seulement.

L'évaluation de l'innocuité environnementale associée à l'emploi du tébuconazole et de sa PC, le Folicur 432F, a permis de cerner un risque négligeable, sur une base d'exposition aiguë, pour les invertébrés terrestres (lombrics et abeilles), ainsi que pour les oiseaux et les petits mammifères sauvages. Selon les effets sur la reproduction, on a déterminé que le risque pour le colin de Virginie était modéré. En ce qui a trait aux effets à court terme par l'alimentation et les effets

chroniques sur la reproduction, on a déterminé que le risque pour les petits mammifères était de modéré à élevé. Le risque pour les plantes vasculaires était modéré. Le tableau 14 de l'annexe IV donne un résumé des risques que présente le tébuconazole pour les organismes terrestres.

6.4.3 Organismes aquatiques

Bien que les utilisations proposées pour le tébuconazole n'incluent pas la pulvérisation directe sur les plans d'eau, la possibilité que des organismes aquatiques puissent être exposés directement ou indirectement au tébuconazole ne peut être exclue. On a chiffré la CPE en milieu aquatique pour le tébuconazole à 0,042 mg m.a./L.

Toxicité aiguë pour les organismes d'eau douce
D'après la comparaison de la CPE dans l'eau (0,042 mg m.a./L) et les valeurs CL_{50}/CE_{50} et CSEO déterminées dans le cadre des études de toxicité aiguë sur les organismes d'eau douce, les valeurs de QR correspondantes étaient < 0,1. Cela montre que le risque aigu létal et sublétal du tébuconazole est négligeable pour les organismes d'eau douce.

Toxicité aiguë pour les organismes estuariens et marins
Les valeurs de QR pour la mysis et l'huître américaine se situent dans la plage < 0,1 et ≥0,1 - 1, ce qui représente un risque faible à négligeable pour les invertébrés estuariens et marins ayant subi une exposition aiguë au produit.

Toxicité chronique
Les valeurs de QR pour l'exposition à long terme montrent que le risque devrait être faible pour les invertébrés et modéré pour les poissons d'eau douce au début de leur cycle de vie (QR de 0,35 et 3,5 pour la daphnie et les premiers stades de vie de la truite arc-en-ciel, respectivement). Le risque d'effets chroniques chez les poissons marins est faible (QR de 0,963 dans une étude de toxicité chronique avec le mené tête-de-mouton).

L'évaluation de l'innocuité environnementale associée à l'emploi du tébuconazole et de sa PC, le Folicur 432F, a permis de cerner un risque négligeable, sur une base d'exposition aiguë, pour les organismes d'eau douce. On a déterminé que le risque était faible à modéré pour les invertébrés et les poissons d'eau douce sur une base chronique et qu'il était négligeable à faible pour les organismes estuariens et marins sur une base chronique et sur une base aiguë. Le tableau 15 de l'annexe IV présente un résumé des risques que présente le tébuconazole pour les organismes aquatiques.

6.5 Données manquantes requises

CODO 8.3.2.1 (code de données)	Étude canadienne de dissipation au champ. Le demandeur réalise actuellement une étude au champ d'une durée de plusieurs années qui devrait se terminer en décembre 2004.

CODO 9.3.4 Étude de la toxicité chronique du tébuconazole chez des organismes aquatiques vivant dans les sédiments. En milieu aquatique, le tébucobazole passe rapidement de l'eau au sédiments, où il persiste.

CODO 9.5.2.4 Étude de la toxicité aiguë chez les poissons marins et estuariens.

CODO 9.6.3.1 Étude des effets de l'exposition chronique sur la reproduction du colin de Virginie. Cette étude **doit** couvrir la toxicité systémique, la neurotoxicité et la toxicité sur le plan du développement et de la reproduction chez les oiseaux. Elle devrait inclure une plage plus vaste de concentrations, représentant mieux le profil d'emploi proposé. Le demandeur devra soumettre son protocle à l'ARLA aux fins de commentaires avant d'entreprendre l'étude.

CODO 9.8.4 Étude de la toxicité sur la levée des semis de plantes vasculaires (étude de niveau 2). On recommande l'utilisation de la PC proposée, le fongicide Folicur 432F, avec un surfactant non ionique homologué comme Agral 90 ou AgSurf. Ces surfactants **doivent** être inclus dans l'étude en question à la dose recommandée. Le demandeur doit comparer les résultats de l'utilisation du pesticide plus un adjuvant ou un surfactant aux résultats de l'utilisation du pesticide sans autre ajout, aux résultats obtenus sans traitement (témoin), enfin aux résultats obtenus sans pesticide mais avec soit un adjuvant, soit un surfactant.

6.6 Atténuation des risques

Selon les données fournies, l'évaluation de l'innocuité environnementale connexe à l'emploi de la MAQT, le tébuconazole, et de la PC, le Folicur 432F, dans le cadre d'un scénario d'utilisation à la dose maximale de 126 g m.a./ha, a permis de cerner les risques suivants :

- risque élevé d'effets chroniques et tératogènes et risque modéré d'effets toxiques par voie alimentaire à court terme chez les petits mammifères sauvages;
- risque modéré d'effets toxiques chez les oiseaux (colin de Virginie);
- risque modéré d'effets chroniques chez les poissons d'eau douce;
- risque modéré pour les plantes vasculaires terrestres.

Les projets d'étiquette pour le produit de qualité technique et la PC ont fourni les énoncés de mise en garde concernant les procédures sécuritaires d'utilisation, d'entreposage et d'élimination, ou en cas de déversement du produit. L'étiquette proposée pour la PC, le Folicur 432F, recommande également d'appliquer seulement le produit une année sur deux dans les champs adjacents à des zones aquatiques, de ne rien cultiver à moins de 3 m d'une zone aquatique afin de permettre à la végétation de se développer et de constituer un filtre, et enfin, de respecter une zone tampon de 30 m dans les zones aquatiques.

D'après les effets nocifs prévisibles du produit (persistance et rémanence, effets nocifs chroniques sur les oiseaux, les petits mammifères et les organismes aquatiques), il est nécessaire d'ajouter sur l'étiquette des énoncés sur les dangers pour l'environnement et certaines restrictions en vue de protéger les habitats terrestres et aquatiques non ciblés. Aucune zone tampon n'est toutefois requise. L'examinateur recommande l'application du fongicide Folicur 432F une année sur deux, non seulement dans les champs adjacents à des zones aquatiques, mais partout où on l'utilisera.

a) Étiquette du tébuconazole de qualité technique

La mise en garde qui figure à la rubrique **DANGERS ENVIRONNEMENTAUX** doit être remplacée par l'énoncé suivant :

> **NE PAS** contaminer les sources d'eau d'irrigation et d'eau potable ou les habitats aquatiques lors du nettoyage du matériel de pulvérisation ou de l'élimination des déchets.

b) Étiquette du fongicide foliaire Folicur 432F

Sous la rubrique **MODE D'EMPLOI** visant la pulvérisation agricole :

> **NE PAS** appliquer par périodes de calme plat ou lorsque les vents soufflent en rafales. **NE PAS** pulvériser des gouttelettes de diamètre inférieur à la taille moyenne correspondant à la classification de la American Society of Agricultural Engineers (ASAE).

Sous la rubrique **MODE D'EMPLOI** visant l'application par voie aérienne :

> **NE PAS** appliquer lorsque la vitesse du vent est supérieure à 16 km/h à l'altitude de vol au-dessus du site de traitement. **NE PAS** pulvériser des gouttelettes de diamètre inférieur à la taille moyenne correspondant à la classification de l'ASAE.
>
> Lors de l'utilisation d'un mélange en cuve, lire les étiquettes des produits associés dans le mélange et respecter la zone tampon la plus grande (la plus restrictive).

Les indications générales de la DIR96-04 pour l'application par voie aérienne doivent également figurer sur l'étiquette.

Sous la rubrique **DANGERS ENVIRONNEMENTAUX**, remplacer les énoncés actuels par l'énoncé suivant :

> Le tébuconazole est persistant et rémanent. L'utilisation de tout produit à base de tébuconazole n'est pas recommandée pour les zones traitées avec ce produit au cours de la saison précédente. En d'autres termes, utiliser uniquement ce produit une année sur deux.

Toxique pour les oiseaux, les petits mammifères sauvages, les organismes aquatiques et les plantes non ciblées. **NE PAS** pulvériser directement sur des plans d'eau, dans des zones où l'on retrouve des eaux de surface ou des régions intertidales situées sous la laisse moyenne des hautes eaux. Le ruissellement est dangereux pour les organismes aquatiques qui se trouvent dans les zones avoisinantes. **NE PAS** contaminer les sources d'eau d'irrigation et d'eau potable ou les habitats aquatiques lors du nettoyage du matériel de pulvérisation ou de l'élimination des déchets. Afin de réduire le ruissellement, consulter les recommandations sous la rubrique **PULVÉRISATION DES CHAMPS ADJACENTS AUX ZONES AQUATIQUES**.

Sous la rubrique **PULVÉRISATION DES CHAMPS ADJACENTS AUX ZONES AQUATIQUES**, ajouter :

NE PAS contaminer les sources d'eau d'irrigation et d'eau potable ou les habitats aquatiques lors du nettoyage du matériel de pulvérisation ou de l'élimination des déchets.

Afin de réduire le ruissellement dans les habitats aquatiques à partir des zones traitées, évaluer les caractéristiques ou les conditions du lieu avant le traitement. Les caractéristiques et conditions propices au ruissellement incluent notamment des précipitations abondantes, une pente de modérée à abrupte, un sol nu et un sol mal drainé (p. ex. sols compactés ou à texture fine). Éviter de pulvériser ce produit lorsque de fortes pluies sont prévues.

Sous la rubrique **VENTS**, modifier l'énoncé de façon à ce que la vitesse du vent soit « supérieure à 16 km/h ».

Zones tampons

On a calculé les zones tampons pour les milieux aquatiques (dulçaquicoles, estuariens et marins) à l'aide de la CSEO chez les organismes aquatiques non ciblés les plus vulnérables (0,012 mg m.a./L pour la truite arc-en-ciel et 0,044 mg m.a./L pour le mené tête-de-mouton), et on a calculé les CPE en se fondant sur le scénario de dérive de pulvérisation normale de l'ARLA. Pour ce qui est des milieux terrestres, on a calculé les zones tampons à partir des CE_{25} pour les organismes terrestres les plus sensibles. On s'est servi des renseignements sur la dérive de pulvérisation de Wolf et Caldwell (2001) pour calculer les zones tampons relatives à la pulvérisation de grande culture. Le modèle AGDISP version 8.08 a été utilisé pour calculer les zones tampons dans le cadre de l'application par voie aérienne. D'après ces calculs, aucune zone tampon n'est requise pour le fongicide foliaire Folicur 432F. Le projet d'étiquette actuel du Folicur 432F recommande une zone tampon de 30 m adjacente aux habitats aquatiques. Cet énoncé est acceptable mais non exigé (recommandation du Comité d'examen scientifique).

7.0 Efficacité

7.1 Efficacité contre les organismes visés ou d'après l'effet obtenu

7.1.1 Utilisation prévue

Tableau 7.1.1 Utilisation du fongicide foliaire Folicur 432F pour la répression de la brûlure de l'épi causée par *Fusarium* et la suppression de maladies foliaires du blé (blé de printemps, d'automne et blé dur)

Produit	Dose par hectare		Moment du traitement
	Produit (ml/ha)	Matière active (g m.a./ha)	
Folicur 432F	292	126	Du stade végétatif tardif au stade de floraison à 50 %

Tableau 7.1.2 Utilisation du fongicide foliaire Folicur 432F plus un surfactant non-ionique comme Agral ou AgSurf

Produit	N° d'homologation selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*	Dose recommandée (% vol/vol)
Agral 90	11809, 24725	125
AgSurf	15881	125

7.1.2 Mode d'action

Le tébuconazole, la m.a. du Folicur 432F, est un fongicide systémique ayant une action protectrice et curative. Il s'agit d'un inhibiteur de la biosynthèse des stérols. Il agit sur les champignons ciblés en inhibant l'enzyme C_{14}-déméthylase dans la biosynthèse des stérols, c'est-à-dire qu'il y a inhibition de l'étape de déméthylation du C_{14}. Le tébuconazole est classé comme fongicide du groupe 3.

7.1.3 Description du problème parasitaire

Fusariose de l'épi

La fusariose de l'épi du blé causée par des espèces de *Fusarium*, également désignée sous le nom de brûlure de l'épi, est une maladie fongique des céréales à petits grains et du maïs. Les épidémies réduisent généralement le rendement. Chez les cultivars très sensibles, de 50 à 80 % des épillets en croissance peuvent être endommagés ou éliminés avant le stade de remplissage du grain. Les espèces de *Fusarium* produisent également du désoxynivalénol (DON, une vomitoxine), qui rend le grain impropre à la consommation humaine ou animale. La concentration acceptable de DON varie en fonction du type de blé. Habituellement, quand la teneur en DON est supérieure à 1 ppm, le grain est impropre à la consommation humaine. La

contamination par la mycotoxine réduit la possibilité de commercialisation du grain et, souvent, a un impact économique plus grand que les pertes dues au rendement. Agriculture et Agroalimentaire Canada recommande de ne pas excéder 5 ppm de DON dans les rations alimentaires des bovins et des volailles. Les porcs étant particulièrement sensibles au DON, la concentration recommandée dans leurs rations ne doit pas dépasser 1 ppm. La gravité de la contamination par la fusariose varie grandement d'année en année, puisque les conditions météorologiques jouent un rôle primordial dans le processus d'infection. Des périodes pluvieuses durant la floraison suffisent habituellement pour amorcer les épidémies. Si, au contraire, le temps est sec durant cette période, la culture ne sera pratiquement pas endommagée par *Fusarium*.

On retrouve *Fusarium* sur un large éventail d'hôtes, dont le blé, l'orge, l'avoine, le maïs, le seigle et certaines graminées sauvages. Les espèces de *Fusarium* causant la fusariose peuvent infecter toutes les parties de la plante. L'infection des tissus de la couronne et des racines peut coïncider avec la brûlure de l'épi. En Amérique du Nord, l'espèce prédominante et la plus agressive causant la fusariose est *F. graminearum*, et elle devient de plus en plus problématique au Canada. Avant 1993, l'Ontario, le Québec et les Maritimes rapportaient de fréquentes poussées. Depuis, la maladie est devenue un problème au Manitoba, où les pertes annuelles se chiffrent à 50 millions de dollars. Depuis 1998, les niveaux de la maladie dans le sud-est de la Saskatchewan ont été faibles à modérés.

Les espèces de *Fusarium* passent l'hiver sur les résidus des grains et des récoltes. Les résidus de culture infectés, en particulier ceux du maïs et des céréales à petits grains, servent de source d'inoculum, surtout plus tard au cours de la saison. Les jeunes plants de céréales sont souvent infectés au moment de leur levée. Les ascospores qui se forment sur les résidus près ou à la surface du sol pourraient être la principale source d'inoculum. La fréquence et la gravité de la fusariose paraissent alors reliées à la quantité d'inoculum primaire présente au temps de la floraison, quand les infections sont les plus fréquentes et les plus graves. Une humidité persistante combinée à une température modérément chaude favorisent l'infection. Il faut plusieurs jours de pluie avant l'épiaison pour entamer la libération des spores à partir des chaumes infectés. Les périthèces noirs absorbent l'humidité et éclatent, libérant les spores. Quand le temps devient chaud et humide, les spores sont disséminés par le vent et les gouttes de pluie qui entrent en contact avec les parties hors sol de la culture, incluant les glumes, les fleurettes et autres parties de l'épi. Les anthères semblent être le point initial d'infection du champignon offensif. Les symptômes de la fusariose apparaissent après la floraison, généralement en moins de 3 j, habituellement après une période de temps chaud et humide. Plus la période d'humidité entre l'anthèse et le stade pâteux mou se prolonge, plus le risque d'infection s'élève et plus sa gravité s'accroît. Plus les grains sont infectés tôt pendant leur cycle de croissance, plus les effets de l'infection sont importants. Les grains de blé infectés sont généralement petits et racornis, et leur couleur va du blanc craie au rose.

Septorioses du blé et taches des glumes

La septoriose (*Septoria tritici*, *Stagonospora nodorum* ou *Septoria nodorum*, *Stagonospora avenae*) affecte le blé et d'autres céréales à petits grains partout au Canada. Les taches foliaires peuvent ressembler aux taches helminthosporiennes. La gravité de la maladie s'accroit durant les saisons humides de croissance, donnant des grains ratatinés et un rendement moindre. Les

symptômes de *S. tritici* sont des mouchetures jaunes apparaissant d'abord sur les feuilles du bas, surtout celles touchant le sol. Elles se transforment en taches jaunes, blanc gris ou brunes sur toutes les parties aériennes de la plante. Les lésions foliaires bordées de jaune, restreintes par les veines, se développent longitudinalement, avec des côtés parallèles et des extrémités franches. Ces taches allongées finissent par se fondre les unes aux autres. Les feuilles infectées à la base peuvent mourir. Les lésions foliaires causées par *S. nodorum* sont claires, avec une bordure foncée. Quand les plants mûrissent, *S. nodorum* peut également causer des taches sur les glumes et les nœuds. Les infections des glumes commencent souvent à la pointe et se répandent vers le bas en lésions allant de brun violacé à gris avec des pycnides sombres. Les grains peuvent être gravement ratatinés, donnant lieu à une réduction du rendement allant jusqu'à 50 %. On associe souvent les grains ratatinés à un taux de germination réduit. Les symptômes de *S. avenae* apparaissent généralement à la fin de la saison, au moment du mûrissement des plants. Le résultat caractéristique est la sénescence précoce des feuilles, mais cela ne provoque pas d'importantes pertes de rendement. Au début, les symptômes se présentent sous forme de petites mouchetures jaunes, qui s'agrandissent jusqu'à devenir des taches ovales ou lentiformes brun pâle d'environ 5 mm de longueur, dont le centre est souvent brun-gris. Les bords sont souvent jaunes.

Les champignons sont transmis par les semences et passent l'hiver sur les résidus de récoltes et le blé d'automne. Des spores asexuées déclenchent la maladie à l'automne (blé d'automne) ou au printemps. Une grande quantité de pycnides sont produites sur les feuilles et les glumes nécrotiques lors de périodes humides. La pluie disperse les conidies dans la culture.

Tache helminthosporienne

La tache helminthosporienne (*Pyrenophora tritici-repentis*) affecte le blé à l'échelle mondiale. Elle est répandue dans le blé de printemps et d'automne en Ontario et dans les Prairies. Sur les feuilles sensibles du blé, les symptômes de la tache helminthosporienne prennent l'apparence de lésions allant d'une forme ovale à une forme en losange. Des mouchetures havane ou brunes apparaissent d'abord sur les feuilles. Ces mouchetures deviennent lentiformes, se répandent et finissent par se fondre les unes aux autres. Le centre de ces taches plus grandes devient brun foncé. Un halo chlorotique entoure habituellement ces centres brun foncé. Les feuilles gravement infectées peuvent vieillir prématurément et tomber. Le blé peut être affecté durant le remplissage du grain. Les grains infectés sont petits et ratatinés et peuvent avoir une coloration rosée appelée décoloration rose. Les grains infectés sont déclassés car les taches foncées dans la semoule infligent un défaut esthétique aux pâtes alimentaires. On associe également l'infection des grains à des taux réduits de germination, de levée et de vigueur des semis ainsi qu'à un couvert végétal irrégulier de la culture. La tache helminthosporienne affecte le rendement des grains en limitant le tallage, l'indice de surface foliaire, l'accumulation de matière sèche et la grosseur du grain. Les réductions de rendement varient en fonction de la durée et de l'intensité de la maladie aussi bien qu'en fonction de la sensibilité des cultivars. On fait état d'une réduction de 48 % due à la tache helminthosporienne.

P. tritici-repentis passe l'hiver sur les résidus de récolte. Durant la saison de croissance, des conidies apparaissent dans de vieilles lésions sur des feuilles mouillées et, quand les feuilles sèchent, elles demeurent en suspension dans l'air. Plusieurs cycles de production de conidies peuvent se produire en une seule saison de croissance.

Rouille brune
La rouille brune (*Puccinia recondita* f. sp. *tritici*) est la maladie du blé la plus répandue à l'échelle mondiale; elle surgit annuellement dans toutes les régions où l'on cultive le blé au Canada. Les lésions causées par la rouille brune sont presque rondes, ont la grosseur d'une tête d'épingle et se confinent surtout à la face supérieure des feuilles. Elles peuvent aussi apparaître sur la tige et la gaine foliaire mais, à cet endroit, elles ne pénètrent pas les tissus. Elles sont d'un rouge jaunâtre, mais elles s'assombrissent jusqu'au noir quand la plante mûrit. Les feuilles gravement infectées peuvent prendre une apparence rouge orangé et mourir prématurément.

La survie hivernale des urédospores sur le blé dans le sud des États-Unis et au Mexique explique la persistance, année après année, de la rouille brune en Amérique du Nord. Chaque printemps, la maladie progresse vers le nord, produisant des cycles d'urédospores sur les cultures de blé en croissance séquentielle. Les pluies ou les rosées abondantes produites par l'alternance de nuits fraîches et de journées chaudes favorisent le développement de la maladie. Les infections graves dues à la rouille, surtout lorsqu'elles se produisent en début de saison, provoquent la sénescence prématurée des feuilles et, en dernier ressort, occasionnent des rendements moindres dus au mauvais remplissage du grain et à son plus petit format. Les pertes de rendement peuvent varier de 5 à 15 %.

Rouille jaune du blé
La rouille jaune (*Puccinia striiformis*) est connue pour occasionner de lourdes pertes de rendement du blé de printemps et d'automne. La maladie peut provoquer des pertes de rendement du blé tendre blanc de printemps de l'ordre de 75 %. Les symptômes de la rouille jaune sont des pustules jaunes allongées sur les feuilles et les épis. Les pustules des feuilles s'étendent souvent sur toute la longueur du limbe. À la fin de la saison, les urédospores jaunes des pustules sont remplacées par des téliospores brun foncé. L'infection grave provoque la défoliation et l'échaudage des semences. La rouille jaune ne connaît pas d'hôte facultatif.

P. striiformis passe l'hiver sous forme d'urédospores ou de mycélium dormant sur les feuilles des graminées adventices et du blé d'automne aux États-Unis. Durant les hivers doux, le champignon peut survivre sur le blé d'automne dans certaines régions du Canada. Durant la plupart des étés, les courants atmosphériques transportent les urédospores vers le nord des États-Unis et le Canada.

Rouille noire
La rouille noire (*Puccinia graminis*) a déjà été la maladie la plus destructive du blé en Amérique du Nord. Des programmes d'amélioration du blé ont toutefois permis de la gérer avec succès. On a identifié et incorporé des gènes résistants à des cultivars pour offrir de la résistance aux races spécialisées et virulentes de la rouille noire.

La rouille noire produit des pustules brun rougeâtre sur les feuilles et surtout sur les tiges des plants sensibles du blé. Quand les plants mûrissent, les pustules s'assombrissent jusqu'au noir. La maladie commence à apparaître au printemps dans le sud des États-Unis et au nord du Mexique, où les urédospores et le mycélium infectant passent l'hiver sur les céréales d'hiver et les graminées sauvages. De nouvelles spores sont produites, que les vents transportent vers le

nord. Dans leur voyage, les agents pathogènes infectent à plusieurs reprises les cultures céréalières sensibles d'automne et de printemps. La gravité de la maladie dépend de la quantité, du moment de l'arrivée et de la virulence des phénotypes d'inoculum en provenance des États-Unis, de la sensibilité et du stade de croissance des cultures et des conditions météorologiques. La rouille noire semble rarement passer l'hiver au Canada.

L'oïdium

L'oïdium (*Erysiphe graminis* f. sp. *tritici*), aussi appelé blanc, affecte le blé, l'orge et un certain nombre de graminées, surtout durant les saisons sèches et fraîches, et peut causer des dommages considérables. Le champignon peut infecter le blé à tous ses stades de croissance, de la levée des semis jusqu'à maturité. Les infections dues à l'oïdium sont provoquées par les spores véhiculés par le vent qui atterrissent sur les tissus sensibles des plantes. Les spores germent et produisent des taches superficielles blanc grisâtre, du mycélium cotonneux et des spores sur la face supérieure des feuilles. Le temps de génération de l'oïdium peut être très court, (de 7 à 10 j) et, par conditions optimales, mener rapidement à des épidémies. Parce que l'oïdium réduit la superficie photosynthétique des feuilles, l'infection qu'il cause aux céréales peut réduire le nombre et la taille des grains. Le rendement peut être grandement affecté si la dernière et l'avant-dernière feuilles sont gravement infectées. Une infection grave et précoce peut arrêter la croissance des plants de blé et même les empêcher de produire des épis.

7.1.4 Efficacité contre les organismes nuisibles

Le demandeur a présenté des résultats de 89 études sur le terrain effectuées au Canada et aux États-Unis entre 1996 et 2002 afin d'évaluer l'efficacité du Folicur 432F. L'évaluation de l'efficacité de répression de la fusariose de l'épi s'est faite en fonction de l'incidence et de la gravité de la maladie, du taux de fusariose, du pourcentage de grains endommagés par la fusariose, du taux de concentration de DON dans les grains, et du rendement de la culture. Les chercheurs ont évalué les dommages aux feuilles causés par des maladies foliaires en estimant visuellement le pourcentage d'incidence et le pourcentage de gravité d'après les symptômes types de la maladie ciblée et le rendement.

7.1.4.1 Répression de la fusariose de l'épi (espèces du *Fusarium*)

Le demandeur a soumis 35 études d'efficacité à l'appui de l'allégation de répression de la fusariose de l'épi.

Atténuation de la gravité de la maladie

La gravité de la fusariose est consignée dans 14 études. Les données montrent une atténuation appréciable de la gravité de la fusariose dans 8 études et une réduction en nombre dans les six autres.

Dans 11 études, on mentionne une pulvérisation de 1,5 fois la dose normale (187 g m.a./ha), et dans cinq autres études, une application de 0,5 fois la dose normale (62,5 g m.a./ha). Les données ne montrent aucune différence significative entre les diverses doses, mais on remarque une réaction positive à une dose accrue de tébuconazole, à savoir des réductions de l'incidence de la fusariose de 64,0, 72,4 et 83,2 % pour les doses à 0,5×, 1× et 1,5×, respectivement.

Diminution de l'incidence de la maladie
L'incidence de la fusariose est consignée dans 13 études. Les données révèlent une réduction appréciable dans cinq études et une réduction en nombre dans les huit autres.

Dans 11 études, on mentionne une application de 1,5 fois la dose normale (187 g ma/ha), et dans cinq études, une application de 0,5 fois la dose normale (62,5 g ma/ha). Les données ne montrent aucune différence significative entre les diverses doses, mais on remarque une réaction positive à une dose accrue de tébuconazole, à savoir des réductions d'incidence de la maladie de 61,3, 64,5 et 70,8 % pour les doses à 0,5×, 1× et 1,5×, respectivement.

Taux de fusariose
Le taux de fusariose est consigné dans 13 études. Les données révèlent une réduction appréciable du taux de fusariose dans cinq études et une réduction en nombre dans les huit autres.

Dans six études, on mentionne une application de 1,5 fois la dose normale (187 g m.a./ha), et dans cinq études, une pulvérisation de 0,5 fois la dose normale (62,5 g m.a./ha). Les données ne montrent aucune différence significative entre les diverses doses, mais on remarque une réaction positive à une dose accrue de tébuconazole, à savoir des réductions respectives de 77,3, 82,2 et 90,0 % pour les doses à 0,5×, 1× et 1,5×.

Grains endommagés par la fusariose
Le pourcentage de grains endommagés par la fusariose est consigné dans 14 études. De ce nombre, deux font état d'une atténuation appréciable du pourcentage de grains enfommagés, et les 12 autres, d'une réduction en nombre.

Dans 9 études, on mentionne une pulvérisation de 1,5 fois la dose normale (187 g m.a./ha), et dans cinq autres, une application de 0,5 fois la dose normale (62,5 g m.a./ha). Les données ne montrent aucune différence significative entre les diverses doses; on remarque des réductions respectives de 21,5, 49,0 et 49,0 % pour les doses à 0,5×, 1× et 1,5×.

Réduction de la mycotoxine désoxynivalénol (DON) dans les grains
La présence de DON est consignée dans 21 études pour 211 variétés. Les données montrent que la concentration de DON connaît une diminution pouvant aller de 0 à 78 %, avec en moyenne 32,4 %, après une pulvérisation à la dose proposée de 126 g m.a./ha.

Pour 13 variétés, on mentionne l'application d'une dose à 1,5 fois (187 g m.a./ha), et une étude fait état d'une dose à 0,5 fois (62,5 g m.a./ha). Les données révèlent que c'est la dose proposée (1 fois) qui fait baisser le plus la concentration de DON.

La vérification des plantes témoins non traitées a permis de constater des concentrations de DON de 5,0 à 7,0 ppm dans 64 variétés. Les données montrent une réduction moyenne de 29 % après une application de Folicur à la dose proposée de 126 g m.a./ha, mais les concentrations de DON ne sont pas descendues plus bas que 1,0 ppm dans aucune de ces études.

La vérification des plantes témoins non traitées a permis de constater des concentrations de DON de 2,0 à 5,0 ppm dans 37 variétés. Les données montrent une réduction moyenne de 27 % après une application de Folicur à 126 g m.a./ha, mais seulement cinq variétés sur 37 (14 %) ont vu leurs concentrations de DON baisser en dessous de 1,0 ppm.

La vérification des plantes témoins non traitées a permis de constater des concentrations de DON de 1,0 à 2,0 ppm dans 29 variétés. Les données montrent une réduction moyenne de 49 % après une pulvérisation de Folicur à 126 g m.a./ha, et 22 variétés (76 %) ont vu leurs concentrations de DON baisser plus bas que 1,0 ppm.

La vérification a montré que 68 variétés de plantes témoins avaient des concentrations de DON variant de 0 à 1,0 ppm, et, chez deux de ces variétés, la concentration de DON est montée à plus de 1,0 ppm.

Rendement
Le rendement a été consigné dans toutes les études. Les données montrent un accroissement significatif ou numérique du rendement après l'application de Folicur. Par ailleurs, on a aussi relevé la présence de plusieurs autres maladies et il est impossible d'attribuer l'augmentation des rendements uniquement à l'efficacité de la lutte contre la fusariose de l'épi.

Moment de l'application
Le moment proposé pour l'application se situe entre le moment où au moins 75 % des épis de la tige principale sont entièrement dégagés et celui où 50 % des épis de la tige principale sont en fleur, c'est-à-dire, au stade de croissance 61-65 selon l'échelle du système standard de codage de la croissance mis au point par BASF, Bayer, Ciba-Geigy et Hoechst (BBCH). Neuf études ont comparé le moment proposé à celui d'une application antérieure qui s'est faite au stade 36-45 de l'échelle BBCH. D'après les résultats de ces études, le moment proposé permet une lutte plus efficace contre la maladie qu'une application à un stade de croissance moins avancé.

Un examen des données justifie l'allégation selon laquelle la répression de la fusariose de l'épi demande une pulvérisation de Folicur 432F à la dose de 126 g m.a./ha (292 ml/ha) entre le moment où 75 % au moins des épis de la tige principale sont entièrement dégagés et celui où 50 % des épis de la tige principale sont en fleur.

7.1.4.2 Suppression de la rouille brune (*Puccina recondita*)

Le demandeur a présenté 12 études à l'appui de son allégation de suppression de la rouille brune dans le blé. Les résultats de cinq d'entre elles n'ont pas fait l'objet d'un examen parce qu'elles avaient été réalisées lors d'une période de faible pression de la maladie.

Les sept autres études se sont déroulées en période de pression normale de la maladie. Pour le traitement, on a ajouté le surfactant AgSurf au Folicur. L'évaluation a porté sur la gravité de la maladie, son incidence sur les feuilles paniculaires et pénultièmes, et sur le rendement. Les données montrent des différences significatives entre les plantes traitées et les plantes témoins non traitées, tant pour la gravité de la maladie que pour son incidence. Les données indiquent aussi que le Folicur à la dose proposée est beaucoup plus efficace en nombre contre la rouille que le produit de marque standard Tilt.

L'une des études comportait un traitement à 1,5 fois la dose proposée (187 g m.a./ha). Les données montrent que la dose supérieure fournit le même niveau de répression que la dose proposée (126 g m.a./ha). Deux études incluaient un traitement à 0,5 fois la dose proposée (62,5 g m.a./ha), et les données ne révèlent aucune différence significative entre la dose proposée et la dose 0,5 fois. La dose efficace la plus faible n'a pas pu être déterminée à partir des données disponibles.

Les données justifient l'allégation selon laquelle la suppression de la rouille brune demande une application de Folicur + AgSurf à 126 g m.a. + 0,125 % (volume/volume) par hectare.

7.1.4.3 Suppression de la rouille noire (*Puccinia graminis*)

Le demandeur a soumis trois études à l'appui de l'allégation de suppression de la rouille noire. Pour le traitement, on a ajouté un surfactant (Induce ou Tactice) au Folicur. L'évaluation a porté sur la gravité de la maladie, son incidence sur les feuilles paniculaires et pénultièmes, et sur le rendement. Les résultats d'une des études n'ont pas fait l'objet d'un examen parce qu'elle avait été réalisée lors d'une période de faible pression de la maladie et que le taux de maladie n'a pas été consigné.

Les symptômes de la rouille de la tige prennent la forme de pustules de couleur rouge noirâtre sur les tiges et, dans une moindre mesure, sur les feuilles des plantes plus fragiles (Bailey et coll., 2003). Les études dont les résultats sont disponibles ont évalué la rouille de la tige en fonction de sa gravité ou de son incidence sur les feuilles paniculaires et pénultièmes. Ces études sont jugées appropriées parce que déjà acceptées par d'autres organismes de réglementation, par exemple les *Normes de l'Organisation Européenne et Méditerranéenne pour la Protection des Plantes PP1*, Volume 2 portant sur l'évaluation de l'efficacité des fongicides et des bactéricides (OEPP, 1997).

Les données montrent que le Folicur réduit considérablement l'incidence et la gravité de la rouille de la tige et qu'il est aussi beaucoup plus efficace contre la rouille que le produit de marque standard Tilt.

L'examen des données appuie l'allégation proposée selon laquelle la suppression de la rouille noire demande une application de Folicur + Indice ou Tactice à 126 g m.a. + 0,125 % (volume/volume) par hectare.

7.1.4.4 Suppression de la rouille jaune du blé (*Puccinia striiformis*)

Le demandeur a soumis quatre études à l'appui de l'allégation de suppression de la rouille jaune. Pour le traitement, on a ajouté le surfactant AgSurf au Folicur. L'évaluation a porté sur la gravité de la maladie, son incidence sur les feuilles paniculaires et pénultièmes, et sur le rendement. Les données de trois études montrent que le Folicur réduit considérablement l'incidence et la gravité de la rouille jaune, mais dans une autre étude, le Folicur n'a pas bien protégé contre la rouille jaune à la seconde cote, probablement parce que la maladie a fait son apparition tard dans la saison de croissance, à un moment où l'application du début n'a plus d'effet et où l'application tardive vient trop tard pour agir efficacement.

Les données justifient l'allégation selon laquelle la suppression de la rouille jaune demande une pulvérisation de Folicur + AgSurf à 126 g m.a. + 0,125 % (volume/volume) par hectare.

7.1.4.5 Suppression de la septoriose du blé (*Mychsphaerella graminicola*, état asexué de *Septoria tritici*)

Le demandeur a soumis 31 études à l'appui de l'allégation de suppression de la septoriose. Dans la plupart d'entre elles, le traitement au Folicur était complété par un surfactant (AgSurf ou Induce). L'évaluation a porté sur la gravité de la maladie, son incidence sur les feuilles paniculaires et pénultièmes, et sur le rendement. Les résultats de 21 études n'ont pas fait l'objet d'un examen parce qu'elles avaient été réalisées dans des conditions de très faible pression de la maladie; les dix autres ont été effectuées dans des conditions de pression de maladie allant de faible à élevée.

Les données montrent des différences appréciables entre les plantes traitées et les plantes témoins non traitées, tant pour la gravité de la maladie que pour son incidence. Cinq études ont inclus un produit commercial standard, le Tilt et les données de quatre d'entre elles indiquent que le Folicur à la dose proposée est plus efficace en nombre pour lutter contre la septoriose.

Les données ne montrent aucune différence entre la dose proposée (126 g m.a./ha) et la dose 1,5 fois. Une étude, réalisée dans des conditions de faible pression de la maladie, incluait un traitement à la dose de 0,5 fois (62,5 g m.a./ha), et les données ne révèlent aucune différence entre la dose proposée et la dose 0,5 fois. La dose efficace la plus faible n'a pas pu être déterminée à partir des données disponibles, trop limitées.

L'examen des données justifie l'allégation selon laquelle la suppression de la septoriose demande une pulvérisation de Folicur + AgSurf ou Induce à 126 g m.a. + 0,125 % (volume/volume) par hectare.

7.1.4.6 Suppression de la tache helminthosporienne (*Pyrenophora tritici-repentis*)

Le demandeur a soumis cinq études à l'appui de l'allégation de suppression de la tache helminthosporienne. Dans chacune, le traitement au Folicur était complété par un surfactant (AgSurf ou Merge). L'évaluation a porté sur la gravité de la maladie et sur le rendement. Les données montrent une différence appréciable entre les plantes traitées et les plantes témoins non traitées. Trois études ont inclus un produit commercial standard, le Tilt. Les données indiquent que le Folicur et le Tilt offrent un degré égal d'efficacité de suppression de la maladie.

Deux études ont donné lieu à un traitement à la dose de 1,5 fois (187 g m.a./ha). Les données montrent que la dose supérieure donne le même degré de protection que la dose proposée (126 g m.a./ha).

Deux études ont donné lieu à un traitement à la dose de 0,5 fois (62,5 g m.a./ha). Dans l'une, les données révèlent que le traitement à la dose 0,5 fois ne supprime pas efficacement la maladie, et dans l'autre, on ne remarque aucune différence appréciable entre la dose proposée et la dose de 0,5 fois. La dose proposée (126 g m.a./ha) supprime efficacement la maladie.

L'examen des données justifie l'allégation de suppression de la tache helminthosporienne par pulvérisation de Folicur + AgSurf ou Merge à 126 g m.a. + 0,125 % (volume/volume) par hectare.

7.1.4.7 Suppression de l'oïdium du blé (*Erysiphe graminis* f.sp. *tritici*)

Le demandeur a soumis neuf études à l'appui de l'allégation de suppression de l'oïdium du blé. Les résultats de six d'entre elles n'ont pas fait l'objet d'un examen parce qu'elles avaient été réalisées lors d'une période de très faible pression de la maladie.

Les données des trois autres études montrent des différences significatives entre les plantes traitées et les plantes témoins non traitées. Toutes les études ont inclus un produit commercial standard, le Tilt. Les données indiquent que le Folicur et le Tilt ont le même degré d'efficacité, tant au niveau de la gravité de la maladie que de son incidence.

L'examen des données justifie l'allégation de suppression de l'oïdium par pulvérisation de Folicur + AgSurf à 126 g m.a. + 0,125 % (volume/volume) par hectare.

7.1.4.8 Comparaison entre le Folicur utilisé seul et additionné d'un surfactant

L'allégation selon laquelle l'ajout d'un surfactant au Folicur améliore l'efficacité de ce produit s'appuyait sur 11 études.

Deux de ces études ont consisté à comparer l'efficacité du Folicur utilisé seul avec celle du Folicur additionné d'un surfactant (AgSurf) pour la suppression de la tache helminthosporienne. Les données ne montrent aucune différence appréciable entre les deux genres de traitement, sauf dans une étude où l'ajout d'AgSurf à 0,125 % (volume/volume) a donné un accroissement

numérique de l'efficacité de la suppression de la maladie. Les deux mêmes études ont aussi comparé deux surfactants à des doses différentes. Selon les données, l'ajout d'AgSurf à 0,125 % (volume/volume) offre la meilleure efficacité pour lutter contre la maladie.

Les neuf autres études n'ont pas consigné l'incidence ou la gravité de la maladie, ni le rendement, mais elles indiquent le pourcentage de réduction de la maladie ou le pourcentage d'accroissement du rendement. Dans tous les cas, selon les données, l'ajout d'un surfactant augmente l'efficacité de la lutte contre la maladie et accroît le rendement. Cela montre que l'ajout d'un surfactant a une valeur certaine.

Parmi les surfactants non ioniques mis à l'essai, seul l'AgSurf est homologué au Canada. Par conséquent, l'allégation d'ajout d'AgSurf est acceptée. L'Agral 90, un autre agent de surface non ionique, est aussi homologué au Canada, mais il était exclu des essais. Cependant, puisque les données montrent que l'ajout d'AgSurf ou d'autres agents de surface rehausse toujours l'efficacité du traitement et le rendement, et qu'aucun effet indésirable n'a pu être observé, la demande visant l'ajout d'Agral 90 est acceptée elle aussi.

7.1.4.9 Application par voie aérienne

L'allégation présentée s'appuyait sur deux études, dont l'une indiquait le taux de fusariose. Les données ont montré qu'il n'y a aucune différence entre la pulvérisation et l'application par voie aérienne quant à la réduction du taux de fusariose. Toutes les études indiquent des effets sur le rendement et les données rapportent que, dans tous les cas, l'application de Folicur a donné un accroissement du rendement. Cependant, toutes ces études ont été réalisées dans des conditions de faible pression de la maladie, et il faudra effectuer des essais de confirmation de l'efficacité de l'application par voie aérienne dans des conditions adéquates de pression de la maladie.

L'allégation concernant l'application par voie aérienne est acceptée conditionnellement. Le demandeur devra effectuer des essais de confirmation avant que cette méthode d'application puisse être pleinement avalisée.

7.1.5 Volume total de produit pulvérisé

Le Folicur 432F devrait être utilisé dans un minimum de 100 L d'eau/ha pour la pulvérisation au sol, ou de 47 L d'eau/ha pour l'application par voie aérienne. Des volumes excessifs d'eau (maximum de 200 L) sont à éviter en période de floraison parce qu'ils peuvent aggraver le risque d'infection.

7.2 Phytotoxicité pour les plantes cibles ou les produits végétaux cibles

Dans la majorité des études d'efficacité, le Folicur appliqué à dose normale ou 1,5 fois (126 ou 187 g m.a./ha), avec ou sans surfactant et au moment proposée, a augmenté le rendement. Aucune phytotoxicité n'a été observée, quelle que soit la dose mise à l'essai. Il faut en conclure que le Folicur n'a aucun effet nocif sur le blé.

7.3 Incidences sur les cultures subséquentes et adjacentes ainsi que sur les végétaux ou les produits d'origine végétale traités, utilisés à des fins de multiplication

Sans objet.

7.4 Aspects économiques

Non évalués.

7.5 Durabilité

7.5.1 Examen des solutions de rechange

Un certain nombre de méthodes sont disponibles pour aider à lutter contre l'apparition et la propagation de la fusariose de l'épi du blé (sélection de variétés, rotation des cultures, gestion des résidus et utilisation de semences saines), mais une fois la fusariose installée dans la culture de blé, ces méthodes n'aideront pas à combattre sa propagation si les conditions environnementales sont favorables (Tenuta, 2003; Manitoba Agriculture, Food and Rural Initiatives, 2001). Ainsi, la lutte contre la fusariose est particulièrement dépendante d'un programme de lutte antiparasitaire intégrée (LI).

Dans le cadre de la recherche de solutions de rechange, les deux secteurs les plus prometteurs visent les pesticides biologiques et les variétés de blé résistantes. Cependant, aucun de ces produits n'est actuellement commercialisé.

L'élaboration de pesticides biologiques porte principalement sur l'utilisation d'antagonistes. Deux pesticides biologiques sont à l'étude aux États-Unis : *Bacillus subtilis* GB03 (Kodiak) (EPA, 1999a) et *Bacillus subtilis* MBI 600 (Subtilex) (EPA, 1999b). Ces produits sont des bactéries sporogènes qui entrent en compétition avec *Fusarium* et peuvent être appliquées comme traitement sur les semences car elles vont demeurer vivantes et croître une fois les semences en terre. Certaines études ont montré une réduction de la gravité de la maladie allant jusqu'à 96 % et une diminution de l'incidence de la maladie de l'ordre de 78 % en utilisant *Bacillus subtilis* (Schisler, 2003).

Des recherches ont également porté sur la lutte biologique à l'aide d'espèces de *Trichoderma*, de *Pseudomonas*, de *Cyrptococcus*, de *Stenotrophomonas* et de *Lyobacter* ou leurs produits biologiquement actifs. Les résultats ont montré une réduction significative de la fusariose du blé et des niveaux de mycotoxine dans les essais aussi bien en serre qu'aux champs (Dilantha Fernando, 2003). *Pseudomonas chloroaphis* (PA-23) se révèle particulièrement prometteur (Dilantha Fernando, 2001), avec une réduction constante de la croissance mycéliale dans le cadre d'études en laboratoire et une diminution de l'infection des épis de l'ordre de 23 % dans le cadre d'essais en serre.

Au Canada, la seule solution de rechange réside dans les pratiques de LI. Lorsque la fusariose est prévalente dans une région, on devrait envisager de planter une variété de blé partiellement résistante l'année suivante. Aucune variété totalement résistante n'est actuellement offerte. La rotation des cultures et la gestion des résidus sont des outils recommandés. L'emploi d'une culture qui n'est pas hôte du *Fusarium* réduira le niveau d'inoculum dans le champ. Les résidus infestés de maïs et d'autres céréales sont la principale source d'inoculum et il est bon d'éviter de replanter consécutivement d'autres céréales à petits grains ou du maïs. Une attente de deux ans avant de replanter ces cultures permettra aux résidus de se décomposer et de réduire ainsi l'inoculum dans le champ. Les prévisions météorologiques sont également à considérer dans la lutte contre la fusariose car les périodes prolongées de temps humide et chaud sont les précurseurs de cette maladie. Bon nombre de provinces ont des prévisions pour la fusariose. Les semences exemptes de *Fusarium* permettront elles aussi de réduire la fréquence de l'infection.

7.5.1.2 Méthodes de lutte chimique

Il existe au Canada un produit homologué pour la répression d'un ennemi très redouté, la fusariose ou la brulûre de l'épi. Le fongicide Bravo 500 (n° d'homologation 15723, chlorothalonil) a une homologation temporaire qui a pris fin le 31 décembre 2004. Cependant, le rendement du Bravo 500 n'étant pas constant, il n'a pas été largement utilisé au pays. Le Folicur 432F a obtenu une homologation d'urgence dans certaines régions du Canada en 2004. Un autre produit, le Proline (m.a. prothioconazole) est actuellement à l'examen. Il existe d'autres pesticides classiques, qui sont soit vendus aux États-Unis, soit en attente d'homologation, comme le prochloraz et le prothioconazole JAU 6476.

Pour toutes les autres maladies, il existe des solutions de rechange :

- Headline, (n° d'homologation 27322, pyraclostrobine);
- Flint (n° d'homologation 27529, trifloxytrobine);
- Stratego (n° 27528 d'homologation, trifloxytrobine et propiconazole);
- Tilt (n° d'homologation 19346, propiconazole);
- Bravo 500 (n° d'homologation 15723, chlorothalonil);
- Dithane (n° d'homologation 20553, mancozèbe).

7.5.2 Compatibilité avec les pratiques de gestion en vigueur, y compris la lutte antiparasitaire intégrée

Le tébuconazole est compatible avec les pratiques actuelles de LI contre la fusariose de l'épi et les maladies foliaires du blé. Actuellement, on peut avoir recours à un choix de variétés de blé partiellement résistantes, à la rotation des cultures, à la gestion des résidus, à l'utilisation de semences saines (exemptes de *Fusarium*) et aux prévisions météorologiques pour lutter contre l'apparition de la maladie, mais cela ne garantit pas que la culture demeurera exempte d'infection. Si les prévisions météorologiques indiquent que les conditions sont favorables à l'apparition de la fusariose, l'utilisation d'un fongicide peut aider à limiter la propagation de l'infection et sa gravité.

7.5.3 Contribution à l'atténuation des risques

Le tébuconazole n'est pas un produit chimique à risque réduit. On peut l'utiliser dans le cadre d'un programme de LI, comme complément à la gestion de la culture et des résidus. Le tébuconazole permet de réprimer la fusariose, non de la supprimer.

7.5.4 Renseignements sur l'acquisition réelle ou potentielle d'une résistance

Aucun rapport ne fait état d'une résistance au tébuconazole. Le tébuconazole est un fongicide du groupe 3. On lui associe un risque moyen d'acquisition de résistance.

Recommandations concernant la gestion de la résistance
Il faut retenir que le fongicide foliaire Folicur 432F contient un fongicide du groupe 3. Toute population fongique peut contenir des sujets naturellement résistants au Folicur 432F et aux autres fongicides du groupe 3. Il peut y avoir une diminution graduelle ou une perte totale de l'effet de répression si ces fongicides sont utilisés de façon répétitive dans les mêmes champs. D'autres mécanismes de résistance, indépendants du mode d'action mais spécifiques à des produits chimiques particuliers, comme un métabolisme plus élevé, peuvent intervenir eux aussi. Il est recommandé d'employer des stratégies appropriées de gestion de la résistance.

Pour retarder l'acquisition d'une résistance aux fongicides :

- Lorsque c'est possible, assurer une rotation entre le Folicur 432F ou d'autres fongicides du groupe 3, et des fongicides de groupes différents qui luttent contre les mêmes pathogènes.

- Ne pas faire plus d'un traitement de Folicur 432F par année. Éviter de faire des traitements consécutifs avec d'autres fongicides du même groupe dans la même saison.

- L'utilisation de fongicides devrait s'inscrire dans le cadre d'un programme intégré de lutte antiparasitaire qui inclut un dépistage, des renseignements sur l'emploi antérieur de pesticides et la rotation, des pratiques culturales ou biologiques, ainsi que d'autres formes de lutte chimique.

- Surveiller les signes d'acquisition de résistance chez les populations fongiques traitées. Si la maladie continue à progresser après le traitement avec un produit, ne pas augmenter la dose. Arrêter d'employer le produit et le remplacer par un autre fongicide, si offert, ayant un mode d'action différent.

- Communiquer avec le conseiller agricole local ou avec un conseiller agréé pour obtenir des recommandations supplémentaires concernant la gestion de la résistance aux pesticides et la LI pour des cultures ou des problèmes phytosanitaires particuliers.

7.6 Conclusions

7.6.1 Résumé

Les allégations de répression de la brûlure de l'épi causée par *Fusarium* spp. chez le blé (blé de printemps, d'automne et blé dur) sont acceptables. Les allégations de suppression de la rouille (rouille brune, rouille jaune du blé et rouille noire), de la septoriose du blé, de la tache helminthosporienne et de l'oïdium du blé sont également acceptables pour cette culture.

Le demandeur doit soumettre des études de confirmation pour l'application par voie aérienne, qui devront être effectuées sous une pression suffisante de la maladie pour justifier cette méthode d'application.

Tableau 7.6.1 Résumé des projets d'étiquette et recommandations

Projets		Recommandations (d'après l'évaluation de la valeur)	Commentaires
Culture/Parasite	**Détails**		
Blé (blé de printemps, d'automne et blé dur)			
Répression de la fusariose	Appliquer le Folicur 432F à la dose de 292 ml/ha dès qu'au moins 75 % des épis de la tige principale sont entièrement émergés jusqu'au moment où 50 % des épis de la tige principale sont en fleur.	Un traitement par saison. Le Folicur peut être mélangé en cuve avec les surfactants non ioniques Agral 90 ou AgSurf.	Maximum d'une application par année.
Suppression de la rouille (rouille brune, rouille jaune du blé et rouille noire), de la septoriose du blé, de la tache helminthosporienne et de l'oïdium du blé	Appliquer le Folicur 432 F à la dose de 292 ml/ha à partir du stade végétatif tardif (feuille de l'épi complètement émergée jusqu'à l'émergence de la barbe) jusqu'à la fin du stade de floraison.		
Application par voie aérienne		Accepté sous condition. Études de confirmation requises.	

8.0 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

Dans le cadre de l'examen du tébuconazole de qualité technique et de la PC connexe, le fongicide foliaire Folicur 432F, l'ARLA a tenu compte de la PGST[1] et a suivi sa directive d'homologation DIR99-03[2]. Il a été établi que ce produit ne répond pas aux critères d'inclusion de la voie 1 de la PGST pour les raisons suivantes :

- Le tébuconazole satisfait au critère relatif à la persistance. Les valeurs de TD_{50} dans le sol (770 j), l'eau (1 386 j) et les sédiments (pas de transformation) sont supérieures aux valeurs seuils de la voie 1 de la PGST concernant les sols (≥ 182 j), l'eau (≥ 182 j) et les sédiments (≥ 365 j). Bien que les données sur la persistance dans l'air ne soient pas disponibles, la pression de vapeur et la constante de la loi d'Henry indiquent que le tébuconazole ne se volatilisera pas des plans d'eau ou des surfaces humides en conditions naturelles; le transport atmosphérique du tébuconazole sur de grandes distances est donc improbable.

- Le tébuconazole ne satisfait pas au critère relatif à la bioaccumulation. Le log K_{oe} était de 3,70, ce qui se situe sous la valeur seuil de la voie 1 de la PGST, soit log $K_{oe} \geq 5$. Les facteurs de bioconcentration pour les parties comestibles, les viscères et le poisson entier, ainsi que pour le lombric étaient respectivement de 13, 150, 78 et 1,35, ce qui est inférieur à la valeur seuil de la voie 1 de la PGST (facteur de bioaccumulation ≥ 5 000).

- La toxicité du tébuconazole est résumée à la section 3.0.

- Le tébuconazole ne forme aucun produit majeur de transformation qui répond aux critères de la voie 1 de la PGST.

- Le tébuconazole de qualité technique ne contient pas d'impuretés d'intérêt toxicologique tel qu'identifié à la section 2.14 de la DIR98-04 ou figurant sur la liste des substances de la voie 1 de la PGST telle que citée à l'annexe II de la DIR99-03.

- La PC, soit le fongicide foliaire Folicur 432F, ne contient aucun produit de formulation figurant sur la liste 1 de l'EPA ou sur la liste des substances de la voie 1 de la PGST. Un des produits de formulation contient un ingrédient figurant sur la liste 2 de l'EPA à un pourcentage maximum de 0,0072 %.

---

1 La PGST est affichée dans le site Web d'Environnement Canada, à l'adresse www.ec.gc.ca/toxics.

2 Il est possible de se procurer la directive d'homologation DIR99-03, intitulée *Stratégie de l'ARLA concernant la mise en œuvre de la PGST*, en s'adressant au Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire aux coordonnées suivantes : téléphone au Canada, 1 800 267-6315; téléphone à l'extérieur du Canada, 613-726-3799 (frais d'interurbain); courriel, pmrainfoserv@hc-sc.gc.ca; site Web, www.pmra-arla.gc.ca.

Ainsi, on ne s'attend pas à ce que l'utilisation du fongicide foliaire Folicur 432F, contenant du tébuconazole, donne lieu à l'introduction dans l'environnement de substances de la voie 1 de la PGST.

L'homologation proposée du tébuconazole et du fongicide Folicur 432F est donc conforme à la stratégie de l'ARLA de mise en œuvre de la PGST.

9.0 Décision réglementaire

En vertu du *Règlement sur les produits antiparasitaires*, l'ARLA a accordé une homologation temporaire à la m.a. tébuconazole et à sa PC, le fongicide foliaire Folicur 432F qui contient 432 g/L de tébuconazole, pour combattre certaines maladies du blé causées par des pathogènes fongiques. L'homologation est subordonnée à la présentation des études énumérées à la section 9.2.

9.1 Modifications des étiquettes et recommandations

9.1.1 Tébuconazole de qualité technique

En raison de la légère toxicité aiguë par voie orale et par inhalation, l'aire principale d'affichage de l'étiquette du tébuconazole de qualité technique devrait porter la mention **ATTENTION : POISON**, et la phrase **Nocif si avalé ou inhalé** devrait figurer dans l'aire secondaire d'affichage de l'étiquette. L'aire principale d'affichage du projet d'étiquette du produit de qualité technique contient actuellement les avertissements **ATTENTION : POISON** et **ATTENTION : IRRITANT POUR LES YEUX**. Ces énoncés ne sont pas exigés, mais sont acceptables.

La mise en garde qui figure à la rubrique **DANGERS ENVIRONNEMENTAUX** devrait être remplacée par l'énoncé suivant :

- **NE PAS** contaminer les sources d'eau d'irrigation et d'eau potable ou les habitats aquatiques lrs du nettoyage du matériel de pulvérisation ou de l'élimination des déchets.

9.1.2 Fongicide foliaire Folicur 432F

Les énoncés qui figurent actuellement sur le projet d'étiquette, **ATTENTION : IRRITANT POUR LES YEUX** et **DANGER : IRRITANT POUR LA PEAU**, ne sont pas exigés, mais sont acceptables.

Sur l'aire d'affichage principale de l'étiquette, immédiatement après cet énoncé :

- POUR LA RÉPRESSION DE LA BRÛLURE DE L'ÉPI CAUSÉE PAR *FUSARIUM* (FUSARIOSE) ET POUR LA SUPPRESSION DES MALADIES FOLIAIRES DU BLÉ

Ajouter l'énoncé suivant :

- L'emploi des bidons de 9,5 L est réservé aux préposés à l'application qui couvrent une superficie de moins de 100 hectares de blé par jour. Les préposés qui pulvérisent plus de 100 hectares par jour DOIVENT utiliser un dispositif de chargement fermé (c.-à-d. une citerne portative de XXX L) lors des activités de mélange et de chargement.

Sous la rubrique **MISES EN GARDE** du projet d'étiquette, remplacer l'énoncé suivant :

- Porter une chemise à manches longues et un pantalon long, des chaussettes et des chaussures, une combinaison, des lunettes de protection ou un écran facial et des gants résistant aux produits chimiques.

Par celui-ci :

- Tous les travailleurs doivent porter une combinaison de coton/polyester par-dessus une chemise à manches longues, un pantalon long de même que des gants résistant aux produits chimiques lors du mélange, du chargement et de l'application du produit ainsi que pendant le nettoyage et les réparations. Le port d'une combinaison n'est pas obligatoire lors de l'application à partir d'une cabine fermée.

Sous la rubrique **MODE D'EMPLOI** du projet d'étiquette, remplacer l'énoncé suivant :

- Ne pas entrer ni permettre aux employés d'entrer dans les zones traitées durant le délai de sécurité (DS) de 12 heures.

Par celui-ci :

- Ne pas entrer ni permettre aux employés d'entrer dans les zones traitées durant le délai de sécurité (DS) de 6 jours.

Remplacer l'énoncé suivant :

- Ne pas appliquer ce produit moins de 30 jours avant la récolte.

Par celui-ci :

- Ne pas appliquer ce produit moins de 36 jours avant la récolte.

Ajouter l'énoncé qui suit concernant la **PULVÉRISATION DE GRANDE CULTURE** :

- **NE PAS** procéder au traitement lors de périodes de calme plat ou lorsque les vents soufflent en rafales. **NE PAS** pulvériser des gouttelettes de diamètre inférieur à la taille moyenne correspondant à la classification de l'ASAE.

Ajouter l'énoncé qui suit concernant l'**APPLICATION PAR VOIE AÉRIENNE** :

- **NE PAS** procéder à l'épandage lorsque la vitesse du vent est supérieure à 16 km/h à l'altitude de vol au-dessus du site de traitement. **NE PAS** pulvériser des gouttelettes de diamètre inférieur à la taille moyenne correspondant à la classification de l'ASAE.

Les instructions génériques concernant l'application par voie aérienne doivent également figurer sur l'étiquette d'après la directive d'homologation DIR96-04, intitulée *Application par voie aérienne de pesticides*.

Modifier la dernière phrase de l'énoncé concernant le **MÉLANGE** comme suit :

- On recommande d'utiliser le fongicide foliaire Folicur 432F avec un agent surfactant non ionique homologué, tel que Agral 90 ou AgSurf, à raison de 0,125 % (vol/vol).

Modifier la colonne des **MALADIES** en remplaçant :

- Septoriose (feuilles et glumes)

Par ce qui suit :

- Septoriose du blé

Modifier le 5^{e} paragraphe de la colonne **REMARQUES** de façon à y lire la phrase suivante :

- **NE PAS** appliquer le fongicide foliaire Folicur 432F plus d'une fois par saison de croissance.

Lors de l'utilisation d'un mélange en cuve, lire l'étiquette des produits associés dans le mélange et respecter la zone tampon la plus grande (la plus restrictive).

Sous la rubrique **DANGERS ENVIRONNEMENTAUX** du projet d'étiquette, remplacer les énoncés actuels comme suit :

- Le tébuconazole est persistant et rémanent. L'utilisation de tout produit à base de tébuconazole n'est pas recommandée pour les zones traitées avec ce produit au cours de la saison précédente. En d'autres termes, utiliser uniquement ce produit une année sur deux

- Toxique pour les oiseaux, les petits mammifères sauvages, les organismes aquatiques et les plantes non ciblées. **NE PAS** pulvériser directement sur des plans d'eau, dans des zones où l'on retrouve de l'eau de surface ou des régions intertidales situées sous la laisse moyenne des hautes eaux. Le ruissellement est dangereux pour les organismes aquatiques qui se trouvent dans les zones avoisinantes. **NE PAS** contaminer les sources d'eau d'irrigation et d'eau potable ou les habitats aquatiques lors du nettoyage du matériel de pulvérisation ou de l'élimination des déchets. Afin de réduire le ruissellement, consulter les recommandations sous la rubrique **PULVÉRISATION DES CHAMPS ADJACENTS AUX ZONES AQUATIQUES**.

Sous la rubrique **PULVÉRISATION DES CHAMPS ADJACENTS AUX ZONES AQUATIQUES** du projet d'étiquette, ajouter les énoncés suivants :

- **NE PAS** contaminer les sources d'eau d'irrigation et d'eau potable ou les habitats aquatiques lors du nettoyage du matériel de pulvérisation ou de l'élimination des déchets.

- Afin de réduire le ruissellement dans les habitats aquatiques à partir des zones traitées, évaluer les caractéristiques ou les conditions du lieu avant le traitement. Les caractéristiques et conditions propices au ruissellement incluent notamment des précipitations abondantes, une pente de modérée à abrupte, un sol nu et un sol mal drainé (p. ex. sols compactés ou à texture fine). Éviter de pulvériser ce produit lorsque de fortes pluies sont prévues.

Sous la rubrique **GESTION DE LA DÉRIVE RÉSULTANT DE L'APPLICATION PAR VOIE AÉRIENNE ET DE LA PULVÉRISATION** du projet d'étiquette, modifier la vitesse du vent sous le titre **VENTS** de la façon suivante :

- supérieure à 16 km/h.

Sous la rubrique **GESTION DE LA RÉSISTANCE,** ajouter les énoncés suivants dans une nouvelle rubrique intitulée **RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA GESTION DE LA RÉSISTANCE** :

- Aux fins de la gestion de la résistance, veuillez noter que le Folicur 432F contient un fongicide du groupe 3. Toute population fongique peut contenir des sujets naturellement résistants au Folicur 432F et aux autres fongicides du groupe 3. Il peut y avoir une diminution graduelle ou une perte totale de l'effet de répression si ces fongicides sont utilisés de façon répétitive dans les mêmes champs. D'autres mécanismes de résistance, indépendants du mode d'action mais spécifiques à des produits chimiques précis particuliers, comme un métabolisme plus élevé, peuvent intervenir eux aussi. Il est recommandé d'employer des stratégies appropriées de gestion de la résistance.

- **Pour retarder l'acquisition d'une résistance aux fongicides,**
  Lorsque c'est possible, assurer une rotation entre le Folicur 432F ou d'autres fongicides du groupe 3, et des fongicides de groupes différents qui luttent contre les mêmes pathogènes.

  Ne pas faire plus d'un traitement de Folicur 432F par année. Éviter de faire des traitements consécutifs avec d'autres fongicides du même groupe dans la même saison.

  L'utilisation de fongicides devrait s'inscrire dans le cadre d'un programme intégré de lutte antiparasitaire qui inclut un dépistage, des renseignements sur l'emploi antérieur de pesticides et la rotation, des pratiques culturales ou biologiques, ainsi que d'autres formes de lutte chimique.

  Surveiller les signes d'acquisition de résistance chez les populations fongiques traitées. Si la maladie continue à progresser après le traitement avec un produit, ne pas augmenter la dose. Arrêter d'employer le produit et le remplacer par un autre fongicide ayant un mode d'action différent, si possible.

  Communiquer avec le conseiller agricole local ou avec un conseiller agréé pour obtenir des recommandations supplémentaires concernant la gestion de la résistance aux pesticides et la LI pour des cultures ou des problèmes phytosanitaires particuliers.

9.2 Exigences additionnelles en matière de données

CODO 7.4.1 **Essais supervisés sur les résidus**

Selon les exigences énoncées à la section 9 de la directive d'homologation canadienne DIR98-02, les données fournies sur le nombre et l'emplacement des essais supervisés sur les résidus dans les cultures de blé n'étaient pas suffisantes. Conformément aux exigences de la directive, le demandeur devra donc fournir des données supplémentaires provenant d'essais supervisés sur les résidus dans le blé. Il devra réaliser 11 essais supervisés sur les cultures de blé au champ en utilisant de BPA, c.-à-d. une application de fongicide foliaire Folicur 432F à la dose maximale saisonnière proposée de 126 g m.a./ha avec un DAAR de 36 j, dans des zones représentatives des conditions canadiennes (zone 7, 3 essais; zone 7A, 1 essai, et zone 14, 7 essais). Selon la section 9 de la DIR98-02, on peut réduire de 25 % le nombre requis d'essais supervisés sur les cultures de blé au champ si le profil de résidus est constamment inférieur à la LQ. En vertu de cette exigence, on peut faire passer de 11 à 6 le nombre d'essais supervisés sur les cultures de blé au champ, soit 1 essai dans les zones 7 et 7A, et 4 essais dans la zone 14.

CODO 7.4.2 **Étude de dissipation des résidus**

Les études présentées sur la dissipation des résidus dans le blé ne donnent pas assez d'information sur le comportement des résidus de tébuconazole dans et sur le blé pour la période de 1 à 36 j précédant la récolte. Conformément aux exigences de la section 9 de la DIR98-02, le demandeur devra donc fournir des données sur la dissipation des résidus de tébuconazole dans et sur le blé récolté avec des DAAR de 36 j ± 7 et 14 j, soit 22, 29, 36, 43 et 50 j. Conformément à cette même section, les données devront provenir de 2 sites qui se trouvent dans des zones représentatives des conditions canadiennes pour le blé, à savoir les zones 5, 7, 7A ou 14.

CODO 8.3.2.1 **Étude canadienne de dissipation au champ**

Le demandeur réalise actuellement une étude au champ d'une durée de plusieurs années qui devrait se terminer en décembre 2004.

CODO 9.3.4 **Étude de la toxicité chronique du tébuconazole chez des organismes aquatiques vivant dans les sédiments**

CODO 9.5.2.4 **Étude de la toxicité aiguë chez les poissons marins et estuariens**

CODO 9.6.3.1 **Étude des effets de l'exposition chronique sur la reproduction chez le colin de Virginie**

CODO 9.8.4 **Étude de la toxicité pour la levée des semis de plantes vasculaires (étude de niveau II)**

CODO 10.2.3.3 **Essais à petite échelle (au champ et en serre)**

L'ARLA requiert deux études de confirmation sur l'application par voie aérienne. On devra réaliser ces études dans des conditions de pression suffisante de la maladie.

Le demandeur a présenté deux études à l'appui de l'application par voie aérienne qui ont été réalisées dans des conditions de faible pression de la maladie. L'ARLA exige des études de confirmation sur l'application par voie aérienne effectuées sous des conditions de pression suffisante.

Liste des abréviations

°C	degré Celsius
♂	mâle
♀	femelle
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ASAE	American Society of Agricultural Engineers
BBCH	système standard de codage de la croissance mis au point par BASF, Bayer, Ciba-Geigy et Hoechst
BOF	batterie d'observations fonctionnelles
BPA	bonnes pratiques agricoles
BPL	bonnes pratiques de laboratoire
CA	consommation alimentaire
CAS	Chemical Abstracts Service
CATM	charge alimentaire théorique maximale
CCM	chromatographie en couche mince
CE_{25}	concentration efficace à 25 %
CE_{50}	concentration efficace à 50 %
CG-DIF	chromatographie en phase gazeuse et détecteur à ionisation de flamme
CG-SM	chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse
CHO	cellule d'ovaire de hamster chinois
CL_{50}	concentration létale à 50 %
CLHP-UV	chromatographie liquide haute performance avec détection ultraviolet
cm	centimètre
CMM	cote maximale moyenne
CODO	code de données
CPE	concentration prévue dans l'environnement
CPL-SM/SM	chromatographie en phase liquide et spectrométrie de masse en tandem
CSEO	concentration sans effet observé
CT	coefficient de transfert
DA	dose administrée
DAAR	délai d'attente avant récolte
DARf	dose aiguë de référence
DEEM-FCID^{MC}	Dietary Exposure Evaluation Model-Food Commodity Intake Database
DF	pâte granulée (*dry flowable*)
DJ	dose journalière
DJA	dose journalière admissible
DJMV	dose journalière moyenne à vie
DL_{50}	dose létale à 50 %
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DMT	dose maximale tolérée
DON	désoxynivalénol
DS	délai de sécurité
DSENO	dose sans effet nocif observé
DSEO	dose sans effet observé
EPA	Environmental Protection Agency

F_0	génération parentale
F_1	descendants de 1ère génération
F_2	descendants de 2e génération
FBA	facteur de bioaccumulation
FDA	Food and Drug Administration
FI	facteur d'incertitude
FS	facteur de sécurité
g	gramme
GPC	gain de poids corporel
GPT	glutamate pyruvate transaminase
h	heure
ha	hectare
Hb	hémoglobine
Hct	hématocrite
IMI	indice maximum d'irritation
j	jour
JAT	jour après traitement
JG	jour de gestation
K_d	coefficient d'adsorption
kg	kilogramme
K_{oc}	coefficient d'adsorption normalisé pour le carbone organique
K_{oe}	coefficient de partage *n*-octanol-eau
km/h	kilomètre-heure
L	litre
LD	limite de détection
LEACHM	Leaching Estimation and Chemistry Model
LI	lutte intégrée
LMR	limite maximale de résidus
LQ	limite de quantification
m	mètre
m.a.	matière active
MAPR	méthode d'analyse de plusieurs résidus
MAQT	matière active de qualité technique
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
ml	millilitre
mm	millimètre
MS	marge de sécurité
m/z	rapport masse sur charge
nm	nanomètre
NZB	Néo-zélandais blanc
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OEPP	Organisation Européenne et Méditerranéenne pour la Protection des Plantes
OPPTS	Office of Prevention Pesticides and Toxic Substances
p.c.	poids corporel

p.f.	poids frais
p.s.	poids sec
Pa	Pascal
PA	phosphatase alcaline
PAB	produit alimentaire brut
PAM	*Pesticide Analytical manual* (FDA)
PCI	poids corporel individuel
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database
pK_a	constante de dissociation
ppm	partie par million
PRZM/EXAMS	Pesticide Root Zone Model and the Exposure Analysis Modeling System
Q_1*	indice de risque pour l'estimation du cancer
QR	quotient de risque
RFFA	résidus foliaires de faible adhérence
RMN-^{1}H	résonnance magnétique nucléaire de l'hydrogène
RP	résidu préoccupant
RRT	résidus radioactifs totaux
S.O.	sans objet
SC	suspension concentrée
SGOT	sérum glutamo-oxalacétique transaminase
SIM	Selected Ion Monitoring
TD_{50}	temps de dissipation à 50 %
TSD	détecteur spécifique thermo-ionique
UV	ultraviolet
vol/vol	rapport volume/volume
VLI	validation par un laboratoire indépendant
µg	microgramme
µL	microlitre
µm	micromètre

Annexe I Toxicologie

Tableau 1 Résumé d'ensemble

** désigne des études soumises et examinées antérieurement

MÉTABOLISME

Étude n° 1
On a administré à des rats Wistar une faible dose orale unique (2 mg/kg p.c.), une faible dose orale répétée (2 mg/kg p.c./j pendant 14 j, suivie d'une dose de gavage oral de 2 mg/kg p.c.), ou une forte dose orale unique (20 mg/kg p.c.) de [phényl-UL-^{14}C]-tébuconazole.

Étude n° 2
On a administré à des rats Wistar soit une faible dose orale unique (2 mg/kg p.c. de tébuconazole radiomarqué [phényl-UL-^{14}C]), soit une faible dose orale répétée (2 mg/kg p.c./j de tébuconazole [non-marqué] pendant 14 j suivie d'une dose unique de gavage oral de 2 mg/kg p.c. de tébuconazole marqué [phényl-UL-^{14}C]), soit une forte dose orale unique (20 mg/kg p.c.) de [triazole-3, 5-^{14}C]-tébuconazole.

Taux et étendue de l'absorption et de l'excrétion :
Étude n° 1 – Les concentrations dans le plasma ont rapidement atteint un pic indiquant une absorption rapide du tébuconazole. Ces concentrations plasmatiques ont atteint leur niveau maximum plus rapidement chez les ♀ (0,33 - 0,67 h) que chez les ♂ (1,0 - 1,5 h). Les demi-vies étaient semblables chez les 2 sexes (31,9 - 52,2 h). L'excrétion s'est faite principalement dans les fèces (♂ = 79,0 %; ♀ = 62,2 %) et dans l'urine (♂ = 16,1 %; ♀ = 31,3 %) dans les 48 à 72 h. L'excrétion par la respiration représentait 0,03 % de la DA. L'absorption et l'excrétion n'étaient pas liées à la dose ou au prétraitement pendant 14 j.

Étude n° 2 – Dans les 48 à 72 h, plus de 90 % du tébuconazole marqué au phényle a été excrété dans les fèces (♂ = 77,1 - 80,3 %; ♀ = 60,6 - 67,5 %) et dans l'urine (♂ = 14,5 - 16,8 %; ♀ = 24,1 - 33,6 %). Il n'y avait pas de différences dans les modes d'excrétion fécale ou urinaire des ♂ et des ♀ pour ce qui est du tébuconazole marqué au triazole. Dans les 48 - 72 h, le composé marqué au phényle a été presque complètement métabolisé, tandis que le composé marqué au triazole était complètement métabolisé par les ♂ et par les ♀. L'absorption et l'excrétion n'étaient pas liées à la dose ou au prétraitement pendant 14 j.

Distribution et organes cibles :
Étude n° 1 – La distribution globale du tébuconazole radiomarqué était faible dans les organes et les tissus, mais plus élevée chez les ♂ (0,6 %) que chez les ♀ (0,3 %). Le foie et les reins contenaient les plus fortes concentrations tandis que les plus faibles se trouvaient dans le cerveau et les os, et ce, chez les 2 sexes.

Composés ayant une importance toxicologique :
Étude n° 2 – La molécule d'origine a été métabolisée pour donner un alcool (HWG 2061, 18,3 - 26,3 %) et un acide (HWG 2443, 24,2 - 24,7 %) qui ont été excrétés dans les fèces. HWG 2061 a également été conjugué à un métabolite sulfate (0,1 - 2,3 %) et à un glucuronide (0,3 - 4,1 %) qui ont été excrétés dans l'urine. Le métabolite d'alcool a également été converti en triol (ECW 4886, 0,5 - 3,2 %) que l'on a retrouvé dans les fèces et qui a aussi été excrété dans l'urine sous forme de conjugué glucuronide (ECW 4886-glucuronide, 1,1 %). Le métabolite acide HWG 2443 a aussi été converti en un céto-acide (ECW 4881/ECW 4873) retrouvé dans les fèces (0,1 - 1,8 %) et dans l'urine (1,0 - 2,2 %). On a également retrouvé 2 métabolites mineurs dans les fèces, ayant subi des changements sur le noyau phényle (ECW 4882, 3,7 - 4,0 % et ECW 2251, 0,6 - 0,9 %). Le noyau triazole a été coupé de la molécule d'origine pour donner un autre métabolite mineur excrété dans l'urine (1,5 - 5,4 %).

ÉTUDE	ESPÈCE (SOUCHE) et DOSE	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
TOXICITÉ AIGUË - MAQT [Tébuconazole]			
Orale HWG 1608 Pureté : 98,0 % m.a.	Rat (Sprague Dawley) 5/sexe ♂, ♀ : 1 600, 2 300, 3 000, 3 900 ou 5 000 mg/kg p.c. ♀ : 730, 950 ou 1 230 mg/kg p.c.	♂ : DL_{50} = 4 000 mg/kg p.c. **♀ : DL_{50} = 1 700 mg/kg p.c.** Combinées : DL_{50} = 2 850 mg/kg p.c.	**Légère toxicité aiguë** Mortalité à 3 000 - 5 000 mg/kg p.c. (♂); 950 - 2 300 mg/kg p.c. (♀). À 2 300 - 5 000 mg/kg p.c., sédation, démarche anormale et émaciation disparaissant après le 5e j. À l'autopsie : foie décoloré et atrophie testiculaire. Les animaux morts et autopsiés pendant l'étude avaient une hypertrophie du foie et un profil lobulaire marqué. **« ATTENTION : POISON »** « Nocif si avalé »
Orale HWG 1608 Pureté : 98,0 % m.a.	Souris (ICR Crj:CD-1) 5/sexe ♂, ♀ : 3 000, 3 900 ou 5 000 mg/kg p.c. ♂ : 1 600 ou 2 300 mg/kg p.c.	**♂ : DL_{50} = 2 800 mg/kg p.c.** ♀ : DL_{50} = 5 200 mg/kg p.c. Combinées : DL_{50} = 4 000 mg/kg p.c.	**Faible toxicité aiguë** Mortalité à 3 900 - 5 000 mg/kg p.c. (♂, ♀) et 1 600 - 3 000 mg/kg p.c. (♂). À 2 300 - 5 000 mg/kg p.c., sédation, démarche anormale et émaciation disparaissant après le 2e j. Observations anormales au niveau du foie (♂ : décoloration) et du tractus gastro-intestinal (♂, ♀ : décoloration, rougeur) constatées à l'autopsie.
Cutanée	Rat (Wistar) 5/sexe 5 000 mg/kg p.c. (dose unique)	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c.	**Faible toxicité aiguë** Aucune mortalité. Aucun effet lié au traitement constaté lors de l'étude ou pendant l'autopsie.

ÉTUDE	ESPÈCE (SOUCHE) et DOSE	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Inhalation (museau et tête)	Rat (Wistar) 5/sexe 0,371 mg/L aérosol 5,093 mg/L poussière	CL_{50} aérosol > 0,371 mg/L CL_{50} poussière > 5,093 mg/L	**Faible toxicité aiguë*** Aucune mortalité. Aucun effet lié au traitement observé pendant l'étude; foyers isolés dans les poumons constatés à l'autopsie chez 1 ♂ soumis à l'aérosol et chez 1 ♂ soumis à la poussière. *la concentration nominale maximale était de 4,0 mg/L mais la concentration réelle maximale était de 0,371 mg/L, à cause de la concentration maximale réalisable avec l'aérosol. Bien que la CL_{50} de 0,371 exige un AVERTISSEMENT, l'absence de signe clinique indique une faible toxicité par cette voie d'exposition. Recommandé : « **ATTENTION : POISON** » « Nocif si inhalé »
Irritation cutanée	Lapin (NZB) 3/sexe 500 mg de la substance à analyser non diluée	IMI = 0 CMM (24, 48, 72 h) = 0	**Non irritant** Pas de mortalité ou de signe clinique.
Irritation oculaire	Lapin (NZB) 3/sexe 100 mg de la substance à analyser non diluée	IMI = 9,7/110 à 1 h CMM (24, 48, 72 h) = 3,7/110	**Très peu irritant** Rougeur de la conjonctive de légère à modérée, chémosis et écoulement chez tous les animaux après 1 h, avec résorption de 72 h jusqu'au jour 8.
Sensibilisation de la peau (test de Buehler)	Cobaye (Hartley) 15 ♂ dans le groupe d'essai et 5 ♂ dans le groupe témoin **Induction** : 100 % (non diluée) 0,4 g substance à l'essai **Provocation** : 100 % (non diluée) 0,4 g substance à l'essai	Négatif	**Pas un sensibilisant cutané**

ÉTUDE	ESPÈCE (SOUCHE) et DOSE	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
TOXICITÉ AIGUË - Études sur les isomères et les métabolites			
Intrapéritonéale HWG 1608 Isomère symétrique Pureté : 98.6 % m.a.	Rat (Sprague Dawley) 5/groupe, ♀ seulement 100, 500, 800, 1 000 ou 1 400 mg/kg p.c.	DL_{50} = 1 100 mg/kg p.c.	Mortalités à 800 - 1 400 mg/kg p.c. 1 décharge urinaire, posture couchée sur le côté, réflexes faibles, litière tachée de rouge, mobilité réduite et allure spastique (> 1 000 mg/kg), résorption des symptômes à partir du 6e j. Anomalies constatées à l'autopsie : dépôts blancs, enflure et décoloration observées dans le foie, les tissus adipeux, le pancréas et la paroi abdominale; fluide dans les poumons; urine décolorée dans la vessie.
Orale HWG 2443 Métabolite Pureté : 99,7 % m.a.	Rat (Sprague Dawley) 5/groupe, ♀ seulement 4 000 mg/kg p.c. (dose unique)	DL_{50} > 4 000 mg/kg p.c.	**Faible toxicité aiguë** Aucune mortalité. Coloration nasale rouge chez 1 animal aux j 0 et 1. Aucun effet lié au traitement constaté à l'autopsie.
Orale Métabolite HGW 2061 Pureté : 96,4 % m.a.	Rat (Sprague Dawley) 5/groupe, ♀ seulement 5 000 mg/kg p.c. (dose limite)	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c.	**Faible toxicité aiguë** Aucune mortalité. Coloration rouge autour des narines et de la gueule et fourrure maculée d'urine chez 4 animaux sur 5 des j 3 à 5. Diarrhée, coloration périanale chez 1 animal aux j 0-1. Aucun effet lié au traitement observé à l'autopsie.
TOXICITÉ AIGUË - FORMULATION [Folicur 432F - 40,6 % tébuconazole]			
Orale	Rat (Sprague Dawley) 5/sexe 2 000, 3 500 ou 5 000 mg/kg p.c.	♂ : DL_{50} = 3 776 mg/kg p.c. ♀ : DL_{50} = 3 710 mg/kg p.c. Combinées : DL_{50} = 3 743 mg/kg p.c.	**Faible toxicité aiguë** Mortalités à 3 500 et 5 000 aux j 1-7 (♂, ♀). Ataxie, activité décrue, position couchée latérale ou ventrale et coloration (tête, pattes antérieures, ventre) observées aux j 0-3. Convulsions, tremblements et réactivité accrue observés seulement chez les animaux morts au j 7. Chez les survivants, résorption des signes au j 10. À l'autopsie des animaux trouvés morts : salivation, larmoiement, poumons rougis, coloration nasale, maculage d'urine sur le ventre et fluide abdominal. Un animal sacrifié au moment prévu présentait une alopécie ventrale.

ÉTUDE	ESPÈCE (SOUCHE) et DOSE	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Cutanée	Rat (Sprague Dawley) 5/sexe 2 011 mg/kg p.c. (dose limite)	DL_{50} > 2 011 mg/kg p.c.	**Faible toxicité aiguë** Aucune mortalité. Fibrillation musculaire, tremblements, salivation, coloration orale, lacrymale et nasale, maculation d'urine autour de la région anale observés au j 0; signes résorbés au j 1. Aucune lésion liée au traitement observée à l'autopsie.
Inhalation (museau seulement)	Rat (Sprague Dawley) 6/sexe 2,51 mg/L	CL_{50} > 2.51 mg/L	**Faible toxicité aiguë** Aucune mortalité. Manque de toilettage, maculation d'urine, larmes rouges et coloration nasale observés chez des ♀; disparition des signes au j 6. Une ♀ au moment prévu du sacrifice avait une très légère alopécie ventrale.
Irritation cutanée	Lapin (NZB) 6 ♂ 0,5 ml Substance à l'essai non diluée	IMI = 1/8 CMM (24, 48, 72 h) = 0	**Légèrement irritant** Aucune mortalité. Érythème léger observé chez 5 lapins sur 6 dans l'heure suivant le traitement; résorption dans les 24 h. Aucun énoncé d'étiquette requis.
Irritation oculaire	Lapin (NZB) 6 ♂ 0,1 ml substance à l'essai non diluée	IMI = 5,7/110 à 1 h CMM (24, 48, 72 h) = 2,1/110	**Très peu irritant** Aucune mortalité. Légère rougeur de la conjonctive et chémosis observés chez tous les animaux 1 h après le traitement, écoulement conjonctival de léger à modéré observé chez 3 animaux à 1 h. Résorption de tous les signes d'irritation au j 7.
Sensibilisation cutanée (test de Buehler)	Cobaye (Hartley) 15 ♂ dans le groupe à l'essai 5 ♂ dans le groupe témoin **Induction** : 100 % (non diluée) 0,4 ml de substance à l'essai **Provocation** : 100 % (non diluée) 0,4 ml de substance à l'essai	Négatif	**Pas un sensibilisant cutané**

ÉTUDE	ESPÈCE (SOUCHE) et DOSE	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
TOXICITÉ À COURT TERME			
Inhalation 21 j	Rat (Bor:WISW Spf-cpb) 10/sexe/dose 6 h/j, 5 j/semaine 0, 0,0012, 0,0106 ou 0,1558 mg/L/j ***approximativement** équivalent à 0, 0,326, 2,88 ou 42,3 mg/kg p.c./j (calculé par l'examinateur)	DSENO = 0,1558 mg/L/j (42,3 mg/kg p.c./j)	**0,1558 mg/L/j** : Horripilation et activité accrue de la N-déméthylase dans le foie aux j 9-21. Effets considérés non nocifs.
**Cutanée 21 j	Lapin (NZB) 3/sexe/dose pour les groupes avec et sans abrasion 0, 50 ou 250 mg/kg p.c./j, 6 h/j, 5 j/semaine	DSENO > 250 mg/kg p.c./j	Aucun constat nocif lié au traitement.
**Cutanée 21 j	Lapin (NZB) 5/sexe/dose 0 ou 1 000 mg/kg p.c./j, 5 j/semaine	DSENO = 1 000 mg/kg p.c./j	Léger épaississement de la peau et rougeur au site d'application. Augmentation légère du poids du foie, sans autres changements histopathologiques.
Alimentaire 28 j	Souris (NMRI) 5/sexe/dose 0, 125, 500 ou 2 000 ppm ♂ : 0, 12,6, 47,0 ou 181,7 mg/kg p.c./jour, ♀ : 0, 14,1, 53,2 ou 236,0 mg/kg p.c./j	Aucune DSENO établie; étude visant à déterminer la plage des doses.	**125 ppm** : Accumulation lipidique observée dans les hépatocytes du plasma (2 animaux sur 10), ↑ du poids relatif du foie (♀). Pathologie comprenant 1 ♂ avec une rate enflée. **500 ppm** : ↓GPC (♂/♀), ↑ enzymes dans le foie : PA (♂), SGOT (♀), GPT (♀), ↓cholestérol (♀), ↑ des poids absolus et relatifs du foie (♀) **2 000 ppm** : ↓GPC (♂/♀), ↓ consommation alimentaire (♂), ↑ enzymes du foie PA (♂), SGOT (♂), ↑ poids absolus et relatifs du foie (♂/♀)

ÉTUDE	ESPÈCE (SOUCHE) et DOSE	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
**Alimentaire 28 j	Rat (Bor:WISW Spf-cpb) 20/sexe/dose 0, 30, 100 ou 300 mg/kg p.c./j suivi d'une période de récupération de 28 j pour 10 rats/sexe/dose	DSENO = 30 mg/kg p.c./j DMENO = 100 mg/kg p.c./j	**100 mg/kg p.c./j :** ↓Hb et Hct, ↑ poids du foie (♂/♀), ↑ enzymes du foie (N-, O-déméthylases) (♂), ↑ poids de la rate (♀) **300 mg/kg p.c./jour :** ↓ GPC, ↓Hb et Hct, ↑ poids du foie, ↑ enzymes du foie (N-DEM, O-DEM et P450). Changements histopathologiques observés dans le foie (enflé et plus gras) (♂), prolifération et augmentation de la mitose au niveau du canal cholédoque (♀); rate (moins de pigment de fer, ↑ tissu conjonctif, follicules atrophiés); surrénales (zone glomérulaire enflée, vacuoles de gras et grandes cellules sinusoïdales); poumons (prolifération, structure alvéolaire) et moelle osseuse (présence de cellules graisseuses, ↓hématopoïèse. ↑ SGOT, GPT, PA et poids de la rate (♀). Mort d'une femelle (1 ♀ du groupe témoin est également morte). Résorption, pendant la période de récupération, de tous les changements observés, sauf les effets histopathologiques au foie et à la rate chez les ♀.
**Alimentaire 90 j	Rat (Bor:WISW Spf-cpb) 10/sexe/dose 0, 100, 400 ou 1 600 ppm ♂ : 0, 7,5, 34,8 ou 171,7 mg/kg p.c./j ♀ : 0, 9,4, 46,5 ou 235,2 mg/kg p.c./j	DSENO = 100 ppm (♂ = 7,5 mg/kg p.c./j, ♀ = 9,4 mg/kg p.c./j) DMENO = 400 ppm (♂ = 34,8 mg/kg p.c./j, ♀ = 46,5 mg/kg p.c./j)	**400 ppm** : ↓ poids absolu du foie (♂), ↑ formation de vacuoles dans les surrénales (♀). **1 600 ppm** : 2 morts (1♂, 1♀), ↓ p.c., ↓ triglycérides du plasma (♂), ↓ poids absolu du foie, ↑N-DEM et P450 (♂), ↑ poids relatif du foie (♀), ↑ formation de vacuoles dans les surrénales (♀), ↑ accumulation d'hémosidérine dans la rate (♀).

ÉTUDE	ESPÈCE (SOUCHE) et DOSE	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
**Alimentaire 90 j	Chien (beagle) 4/sexe/dose 0, 200, 1 000 ou 5 000 ppm ♂ : 0, 7,2, 37,6 ou 214,8 mg/kg p.c./j ♀ : 0, 7,7, 36,3 ou 226,6 mg/kg p.c./j	DSENO = 200 ppm (♂ = 7,2 mg/kg p.c./j, ♀ = 7,7 mg/kg p.c./j) DMENO = 1 000 ppm (♂ = 37,6 mg/kg p.c./j, ♀ = 36,3 mg/kg p.c./j)	**1 000 ppm** : apparence de maigreur (2♂), ↓ GPC chez ♂/♀, ↓ consommation alimentaire (♀), ↑ activité de la N-déméthylase. **5 000 ppm :** 1 mort (♂) au j 2. ↑ PA, ↑ poids de la rate, grave anisocytose (6 animaux sur 8). Cataractes et dégénérescence du cristallin chez tous les animaux soumis à la dose élevée, foie (cellules de Kupfer) et rate (sidérocytes) contenant une quantité accrue de pigments d'hémosidérine, enfin vacuolisation accrue des cellules des surrénales.
**Alimentaire 12 mois	Chien (beagle) 4/sexe/dose 0, 40, 200 ou 1 000 (semaines 1 - 39) / 2000 (semaines 40 - 52) ppm ♂ : 0, 1,05, 6,43 ou 39,8 mg/kg p.c./j ♀ : 0, 1,05, 6,4 ou 43,0 mg/kg p.c./j	DSENO = 40 ppm (♂/♀ = 1,05mg/kg p.c./j) DMENO = 200 ppm (♂/♀ = 6.4 mg/kg p.c./j	**200 ppm :** 2 ♀ avec présence (modérée à importante) de vacuoles dans la zone fasciculée de la corticosurrénale (effet non considéré comme nocif). Modification du cristallin constatée chez 2 animaux, mais sans baisse de la vision. **1 000/2 000 ppm :** ↑ accumulation d'hémosidérine dans la rate, ↑ activité de N-DEM dans le foie, ↑ triglycérides dans le foie, lobulation du foie observée chez les 2 sexes. 2 ♀ avec des vacuoles dans la zone fasciculée de la surrénale, de léger à modéré (non considéré comme nocif). Modification du cristallin constatée chez un animal sans réduction de la vision.
**Alimentaire 12 mois	Chien (beagle) 4/sexe/dose 0, 100 ou 150 ppm 0, 2.96 et 4,39 mg/kg p.c./j	DSENO = 100 ppm (M/F = 2,96 mg/kg p.c./j) ***DJA basée sur cette DSENO*** DMENO = 150 ppm (♂/♀ = 4,39 mg/kg p.c./j)	**150 ppm :** Hypertrophie de la zone fasciculée de la corticosurrénale (chez tous les 8 animaux soumis à la dose la plus élevée et chez 1 animal du groupe témoin), vacuoles graisseuses dans les cellules de la zone glomérulée de la corticosurrénale (3 ♂, 1 ♀ dans le groupe de la dose élevée, 1 ♂ et 1 ♀ dans le groupe témoin); la gravité des effets était de minime à légère dans les groupes traités et témoins.

ÉTUDE	ESPÈCE (SOUCHE) et DOSE	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
TOXICITÉ CHRONIQUE ET ONCOGÉNICITÉ			
**Alimentaire 21 mois	Souris (NMRI) 50/sexe/dose pendant 21 mois (groupe principal) et 10/sexe/dose traité pendant 12 mois (groupe provisoire) 0, 20, 60 ou 180 ppm ♂ : 0, 5,9, 18,2 ou 53,1 mg/kg p.c./j ♀ : 0, 9,0, 26,1 ou 80,5 mg/kg p.c./jour	DSENO = 60 ppm (♂ = 18,2 mg/kg p.c./j, ♀ = 26,1 mg/kg p.c./j) DMENO = 180 ppm (♂ = 53,1 mg/kg p.c./j, ♀ = 80,5 mg/kg p.c./j)	**≤ 60 ppm :** Chez les ♀, ↑bilirubine du plasma (pas de lésions connexes du foie - considéré comme n'étant pas nocif), vacuolisation périporte (40 % contre 0 % chez le groupe témoin) à 12 mois seulement. Pas d'effet observé chez les ♂ à cette dose. **180 ppm :** Chez les ♀,↑ bilirubine du plasma aux mois 12 et 21, vacuolisation périporte observée à 12 mois (50 %) mais non à 21 mois (avec une augmentation non-significative des poids relatifs et absolus du foie aux mois 12 et 21). Chez les ♂, ↑ significative du poids relatif du foie au mois 21, 40 % ↑ vacuolisation périporte au mois 12, 16 % ↑ vacuolisation périporte au mois 21, 16 % vacuolisation centro-lobulaire fine au mois 21. Les vacuoles ont été attribuées au dépôt de lipides dans le foie. Pas d'incidence accrue de tumeurs, cependant l'examinateur a conclu que la **dose maximale tolérée (DMT) n'a pas été atteinte** dans cette étude.

ÉTUDE	ESPÈCE (SOUCHE) et DOSE	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
**Alimentaire 21 mois	Souris (NMRI) 50/sexe/dose (groupe principal) et 10/sexe/dose traité pendant 12 mois (groupe provisoire) 0, 500 ou 1 500 ppm ♂ : 0, 84,9 ou 279,0 mg/kg p.c./j ♀ : 0, 103,1 ou 356,5 mg/kg p.c./j	DSENO relative aux effets systémiques non déterminée DMENO effets systémiques = 500 ppm DSENO cancérogénicité = 500 ppm (M = 84,9 mg/kg p.c./j, F = 103,1 mg/kg p.c./j) DMENO cancérogénicité = 1 500 ppm (M = 279,0 mg/kg p.c./jour, F = 356,5 mg/kg p.c./jour)	**≥ 500 ppm :** ↑ significatives, liées à la dose, du poids du foie et de l'activité de la GPT. **1 500 ppm :** Le p.c. des ♂ était significativement inférieur (> 10 %) à celui des ♂ du groupe témoin, le p.c. des ♀ était inférieur (< 10 %) à celui des ♀ du groupe témoin. ↑ importantes de l'activité hépatique de la PA et de la GPT, incidence accrue de lésions non-néoplasiques et néoplasiques comme l'hyperplasie focale des hépatocytes, fine vacuolisation panacinaire graisseuse, prolifération de cellules ovales, **adénomes hépatocellulaires** (17/48 ♂ contre 0/47 dans le groupe témoin; 2/46 ♀ contre 0/47 dans le groupe témoin) et **carcinomes hépatocellulaires** (10/48 ♂ contre 1/47 dans le groupe témoin; 12/46 ♀ contre 3/47 dans le groupe témoin). Conclusion de l'auteur : grave dommage au foie montrant que la DMT a été dépassée. L'ARLA a conclu, après réévaluation de cette étude, que la DMT n'avait pas été dépassée. Il y a des signes probants du pouvoir cancérigène du tébuconazole à la plus forte dose de 1 500 ppm (carcinomes et adénomes hépatocellulaires chez ♂ et ♀). Dans les conditions de cette étude, le tébuconazole est considéré cancérigène pour les souris.

ÉTUDE	ESPÈCE (SOUCHE) et DOSE	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
**Alimentaire 2 ans	Rat (Wistar (Bor:WISW Spf Cpb) 50/sexe/dose pendant 2 ans (groupe principal) et 10/sexe/dose pendant 1 an (groupe satellite) 0, 100, 300 ou 1 000 ppm ♂ : 0, 4,7, 15,9 ou 55 mg/kg p.c./j ♀ : 0, 6,5, 22,8 ou 86,3 mg/kg p.c./j	DSENO = 100 ppm (♂ = 4,7 mg/kg p.c./j, ♀ = 6,5 mg/kg p.c./j) DMENO = 300 ppm (♂ = 15,9 mg/kg p.c./j, ♀ = 22,8 mg/kg p.c./j)	**300 ppm :** ↓ importante du p.c. et du poids des surrénales (♀ seulement). Pas de changement dans la consommation alimentaire. **1 000 ppm :** Chez les ♀, ↑ significative de la concentration d'hémosidérine dans la rate, ↓ de la dégénérescence hémorragique de la corticosurrénale et induction enzymatique dans le foie (↑ non significative de la concentration en hémosidérine dans le foie a également été constatée). Pas ↑ de lésions néoplasiques dans la 1ère année. Après 2 ans, légère ↑ (non significative) d'adénomes et de carcinomes (combinés) des cellules C de la thyroïde (pour les doses de 0, 100, 300 ou 1 000 ppm, l'incidence était de 0/49, 2/49, 3/50 ou 3/50) chez les ♂ seulement. Les résultats se situaient dans la plage des données historiques de contrôle. L'incidence de l'hyperplasie des cellules-c (pour les doses de 0, 100, 300 ou 1 000 ppm) était de 1/49, 3/49, 7/50 et 6/50. Pas de signe probant de cancérogénicité chez le rat.

ÉTUDE	ESPÈCE (SOUCHE) et DOSE	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
REPRODUCTION ET TOXICITÉ SUR LE PLAN DU DÉVELOPPEMENT			
**Alimentaire plusieurs générations	Wistar (Bor:WISW Spf Cpb) 25 rats/sexe/dose 0, 100, 300 ou 1 000 ppm ♂ : 0, 7,2, 24,4 ou 84,8 mg/kg p.c./j* ♀ : 0, 8,9, 30,9 ou 103,1 mg/kg p.c./j* *Absorption moyenne par les ♂ et les ♀ pour les générations F0 et F1 pendant la phase précédant l'accouplement seulement Les parents de la F0 ont été accouplés 3 fois pour donner les portées F1a, F1b et F1c. Les rats de la F1b ont été nourris jusqu'à maturité avec des diètes traitées et accouplés 2 fois pour donner les portées F2a et F2b. Les rats de la portée F1c ont été sacrifiés à la naissance.	DSENO = 300 ppm (♂ = 24,4 mg/kg p.c./j, ♀ = 30,9 mg/kg p.c./j) DMENO = 1 000 ppm (♂ = 84,8mg/kg p.c./j, ♀ = 103,1 mg/kg p.c./j)	**1 000 ppm** : 1 ♀ morte. ↓ GPC des parents de la F0 et de la F1b pendant la période de 2 gestations/génération (pas de changement dans la consommation alimentaire), ↓des indices de viabilité et de lactation chez 2 portées des parents F0, ↓ poids des petits à la naissance dans la 1ère portée des parents F0 et dans les 2 portées des parents F1b, ↓ p.c. des petits pendant la lactation chez les 2 portées des 2 générations. Pas de changement clinique ou histopathologique observé. Pas de comparaison des effets chez les parents par rapport aux petits. La diminution de la viabilité à la génération F1 peut indiquer une légère augmentation de la sensibilité qualitative des petits.

ÉTUDE	ESPÈCE (SOUCHE) et DOSE	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
**Toxicité sur le plan du développement	Rat (Wistar) 25/dose 0, 23, 47,5 ou 99,8 mg/kg p.c./j par gavage; aux JG 6 - 15	Effets systémiques chez la mère DSENO = 23 mg/kg p.c./j DMENO = 47,5 mg/kg p.c./j Effets sur le développement DSENO = 47,5 mg/kg p.c./j DMENO = 99,8 mg/kg p.c./j	**Effets systémiques chez la mère** **≥ 47,5 mg/kg p.c./j** : ↓ GPC aux JG 6 - 11, ↓ consommation alimentaire JG 6 - 16, ↑ poids relatif et absolu du foie. **Effets sur le développement** **99,8 mg/kg p.c./j** : ↑ résorptions embryonnaires et fœtales, ↓ nombre de fœtus vivants, ↓ p.c. fœtal. 2/232 fœtus, de portées distinctes, avaient des malformations (un avec agnathie, microstomie et anopthalmie, l'autre sans queue). On a considéré cette occurrence comme étant dans la plage des données historiques pour les malformations spontanées. ↑ observations d'anomalies viscérales et squelettiques : fluide dans la cavité thoracique (4/116 fœtus dans 2/24 portées contre 0/144 fœtus dans 0/24 portées dans le groupe témoin), corps vertébraux thoraciques en 2 parties ou en forme d'haltère (8/116 fœtus dans 5/24 portées contre 2/144 fœtus dans 2/24 portées du groupe témoin). Considéré non tératogène pour les rats.
** Toxicité sur le plan du développement	Souris (NMRI) 25/dose 0, 8,6, 30 ou 84 mg/kg p.c./j par gavage, aux JG 6 - 15	Effets systémiques chez la mère DSENO = 84 mg/kg p.c./j Effets sur le développement DSENO = 8,6 mg/kg p.c./j DMENO = 30 mg/kg p.c./j	**Effets systémiques chez la mère** Aucune toxicité observée chez la mère, à aucune des doses. **Effets sur le développement** **> 30 mg/kg p.c./j :** Fœtotoxicité, nombre accru d'avortons. **84 mg/kg p.c./j** : Nombre accru d'avortons, ↑ du poids du placenta, ↑ significative des malformations (13/60 fœtus dans 8 portées contre 1/68 fœtus dans 1 portée témoin), dont la fente palatine (6/60 fœtus dans 4 portées contre 1/68 fœtus dans une portée témoin concurrente). Indicateur de tératogénicité à des doses maternelles non toxiques.

ÉTUDE	ESPÈCE (SOUCHE) et DOSE	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Toxicité sur le plan du développement	Souris (NMRI) 35/dose dans l'étude principale (10/dose pour l'hématologie et la biochimie), 30/dose dans une étude supplémentaire **Étude principale** : 0, 10, 30 ou 100 mg/kg p.c./j par gavage; des JG 6-18 **Étude supplémentaire** : 0, 1 et 3 mg/kg p.c./j par gavage; JG 6-18	Effets systémiques chez la mère DSENO = 10 mg/kg p.c./j DMENO = 30 mg/kg p.c./j Effets sur le développement DSENO = 3 mg/kg p.c./j DMENO = 10 mg/kg p.c./j	**Effets systémiques chez la mère** **10 mg/kg p.c./j** : induction des enzymes du foie (P450, O-DEM), légère vacuolisation dans le foie des mères du sous-groupe d'étude hématologique et biochimique seulement (10/dose dans ce groupe). **30 mg/kg p.c./j** : ↑ pertes post-implantation, ↑ triglycérides du foie, ↑poids du foie, ↑ activité de la PA, légère vacuolisation dans le foie. **100 mg/kg p.c./j** : ↑ poids relatif et absolu du foie et de la rate, ↑ triglycérides du foie, ↑activité enzymatique dans le foie (P450, O-DEM), vacuolisation modérée dans le foie. **Effets sur le développement** **3 mg/kg p.c./j** : Observations de malformations dans la plage des données historiques de contrôle : fente palatine (1/186 fœtus), queues retroussées ou pliées (2/186 fœtus). Variations squelettiques observées chez 9/99 fœtus. **10 mg/kg p.c./j** :↑ malformations externes et viscérales : exencéphalie, croissances ressemblant à des verrues, œil ouvert, fente palatine, foetus immature, queues anormales, langue sortie, fissures du palais, dilatation du cervelet, acrânie et œil manquant; l'incidence de variations squelettiques et de retards d'ossification était supérieure à celle du groupe témoin et des groupes de dose moyenne et équivalente à celle du groupe traité à dose élevée. **30 mg/kg p.c./j** : ↑ pertes post-implantation, ↑ malformations externes : croissances ressemblant à des verrues, exencéphalie, œil ouvert, fente palatine, langue sortie, avortons. **100 mg/kg p.c./j** : ↑ pertes post-implantation, ↓ fœtus vivants, ↑ malformations externes, viscérales et squelettiques : exencéphalie, division du voile du palais, œil ouvert, excroissances ressemblant à des verrues, vertèbres anormalement ossifiées, displasiques ou absentes, sternèbres anormalement ossifiées, non-ossification des métacarpes, métatarses et phalanges. **Indicateur de pouvoir tératogène et de sensibilité fœtale accrue.**

ÉTUDE	ESPÈCE (SOUCHE) et DOSE	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
**Toxicité sur le plan du développement	Lapin (chinchilla) 16/dose 0, 8,5, 25,8 ou 100 mg/kg p.c./j par gavage; JG 6-18	Effets systémiques chez la mère DSENO = 25,8 mg/kg p.c./j DMENO = 100 mg/kg p.c./j Effets sur le développement DSENO = 25,8 mg/kg p.c./j DMENO = 100 mg/kg p.c./j	**Effets systémiques chez la mère** **100 mg/kg p.c./j** : ↓ GPC pendant le traitement **Effets sur le développement** **100 mg/kg p.c./j**: ↑ pertes post-implantation, augmentation (6,7 %) des malformations squelettiques (6/90 fœtus dans 4/16 portées comparativement à 0/111 fœtus dans les groupes témoins). Malformations incluant : péromélie (5 fœtus), agénèse des griffes des pattes postérieures avec une fontanelle élargie (1 fœtus), division du voile du palais (1 fœtus) et pérodactylie (1 fœtus). **Indicateur de pouvoir tératogène.**
Toxicité pour le développement (1995)	Lapin (chinchilla) 16/dose 0, 10, 30 ou 100 mg/kg p.c./j par gavage; JG 6-18	Effets systémiques chez la mère DSENO = 30 mg/kg p.c./j DMENO = 100 mg/kg p.c./j Effets sur le développement DSENO = 10 mg/kg p.c./j DMENO = 30 mg/kg p.c./j	**Effets systémiques chez la mère** **100 mg/kg p.c./j** : ↓consommation alimentaire (29 %) pendant le traitement, minime ou légère granulocytose sinusoïdale du foie à 30 (3/5) et 100 (2/5) mg/kg, 1/5 avec nécrose au foie à la dose moyenne, mais effet non lié à la dose (histopathologie effectuée sur 5 lapins/groupe seulement; aucun constat semblable dans le foie lors d'une étude mécaniste subséquente à 100 mg/kg p.c./j qui portait sur un plus grand nombre d'animaux). **Effets sur le développement** : **À 100 et 30 mg/kg p.c./j** : Incidence accrue (5 fœtus/5 portées) de spina bifida, méningocèle, omphalocèle, mauvais positionnement des membres, acéphalie, indentation du crâne, hypodactylie, brachydactylie et ossification incomplète ou nulle. **100 mg/kg p.c./j** : ↑ pertes post-implantation, ↓ pertes pré-implantation, ↓ poids fœtal moyen. **Indicateur de pouvoir tératogène et d'une sensibilité fœtale accrue.**

ÉTUDE	ESPÈCE (SOUCHE) et DOSE	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Toxicité sur le plan du développement Étude mécaniste (1999) (Étude supplémentaire, non réglementaire)	Lapin (chinchilla) 14-15/dose 0 et 100 mg/kg p.c./j par gavage; JG 6-19	DSENO non déterminée. DMENO = 100 mg/kg p.c./j	**Effets systémiques chez la mère 100 mg/kg p.c./j** : ↓ GPC pendant le traitement, ↓ consommation alimentaire, hypertrophie des surrénales, ↑ poids absolu et relatif des surrénales., ↑ corticostérone et 11-désoxycorticostérone dans les surrénales, 11β-hydroxylation de 11-désoxycorticostérone dans les mitochondries des surrénales; 2/13 changement cytoplasmique centrolobulaire dans le foie **Effets sur le développement: 100 mg/kg p.c./j** : ↓ poids fœtal Pas d'observation externe (examens squelettiques et viscéraux non effectués). Mécanisme potentiel de la toxicité sur le plan du développement chez les lapins : hypertrophie des surrénales. **Étude additionnelle**
**Toxicité sur le plan du développement	Souris (NMRI-HAN) 25-27/dose (étude principale), 40/dose (étude supplémentaire pour l'histopathologie) **Application cutanée** de 0, 90, 275 ou 780 mg/kg p.c./j dans 4 % méthylcellulose; 6 h/j, JG 6-15	Effets systémiques chez la mère DSENO = 90 mg/kg p.c./j DMENO = 275 mg/kg p.c./j Effets cutanés chez la mère 780 mg/kg p.c./j Effets sur le développement DSENO = 275 mg/kg p.c./j	**Effets systémiques chez la mère 275 et 780 mg/kg p.c./j :** Pas de mortalité. Accumulation graisseuse dans les hépatocytes (80 % des animaux à la dose moyenne, 100 % à la dose élevée), ↑ de l'activité de P450, N-déméthylase et O-déméthylase dans le foie. **780 mg/kg p.c./j** : ↑ de l'alanine aminotransférase dans le foie. **Effets sur le développement** : **780 mg/kg p.c./j** : Incidence accrue de la division du voile du palais (supérieure aux données historiques de contrôle) dans les groupes soumis à la dose élevée (11 fœtus dans 9 portées) comparativement aux témoins (6 fœtus dans 8 portées), à la dose inférieure (8 fœtus dans 8 portées) et à la dose moyenne (4 fœtus dans 6 portées). 2 fœtus avec de l'exencéphalie (contre 1 dans le groupe témoin et le groupe de la faible dose). Incidence accrue de sternèbres bipartites, de non-ossification de la phalange distale des membres antérieurs et de côtes surnuméraires.

ÉTUDE	ESPÈCE (SOUCHE) et DOSE	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Toxicité sur le plan du développement	Rat (Wistar) 25/dose **Application cutanée** de 0 et 1 000 mg/kg p.c./j dans 1 % Cremophor; 6 h/j JG 6-15	Effets systémiques chez la mère DSENO = 1 000 mg/kg p.c./j Effets cutanés chez la mère DSENO < 1 000 mg/kg p.c./j DMENO = 1 000 mg/kg p.c./j Effets sur le développement DSENO = 1 000 mg/kg p.c./j	**Effets systémiques chez la mère 1 000 mg/kg p.c./j** : Pas de signe de toxicité systémique, desquamation et oedème de léger à grave constatés aux JG 7- 15 jusqu'à 1 semaine après la période de traitement. Desquamation et érythème léger constatés chez les animaux du groupe de contrôle aux j 9-13. **Effets sur le développement** : aucun effet nocif observé. Considéré non tératogène chez les rats.

GÉNOTOXICITÉ		
ÉTUDE	**ESPÈCE et SOUCHE ou TYPE DE CELLULE ET CONCENTRATIONS ou DOSES**	**RÉSULTATS**
**Mutations géniques dans des bactéries *in vitro*	*Salmonella typhimurium* souches TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 et TA 1538 0-2 000 µg/plaque	Négatifs
**Mutations géniques dans des bactéries *in vitro*	*Escherichia coli* 0, 625, 1 250, 2 500, 5 000 ou 10 000 µg/plaque	Négatifs
Mutations géniques dans des bactéries *in vitro*	*Bacillus subtilis* souches H17 et M45 0,313, 0,625, 1,25, 2,5, 5, 10 et 20 µg/disque avec et sans activation	Négatifs
Mutations géniques dans des bactéries *in vitro*	*Salmonella typhimurium* souches TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537 15,6, 31,3, 62,5, 125, 250 ou 500 µg/plaque avec et sans activation *Escherichai coli* WP2uvrA 156, 313, 625, 1 250, 2 500 ou 5 000 µg/plaque avec activation 31,3, 62,5, 125, 250, 500 ou 1 000 500 µg/plaque sans activation	Négatifs
**Synthèse de l'ADN non programmée *(in vitro)*	Hépatocytes primaires de rat 0,5-25,2 µl	Négatifs
**Aberrations chromosomiques Cytogéniques *in vitro*	Lymphocytes humains 0, 3, 10 ou 30 µg/ml sans activation 0, 30, 100 ou 300 µg/ml avec activation	Négatifs

ÉTUDE	ESPÈCE (SOUCHE) et DOSE	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
**Aberrations chromosomiques Échange de chromatide soeur *in vitro*	Cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) 4, 8, 15 ou 30 µg/ml sans activation 15, 30, 60 ou 120 µg/ml avec activation		Négatifs
**Aberrations chromosomiques Mutation directe CHO/HGPRT *in vitro*	CHO 80, 90, 92,5, 95,0, 97,5 ou 100 µg/ml sans activation 12,5, 25, 50, 100, 150 ou 200 µg/ml avec activation		Négatifs
**Essai du micronoyau *in vivo*	Souris (NMRI) 0, 200, 500 ou 2000 mg/kg p.c.		Négatifs
Test de létalité dominante	Souris ♂ (NMRI SPF-HAN) Dose orale unique de 2 000 mg/kg p.c. (dans 1 % cremophor); accouplement pendant une période de 4 semaines suivant le traitement, ♀ sacrifiées au JG 14.		Négatifs Pas de différence significative dans les pertes pré et post-implantation.
ÉTUDES SPÉCIALES			
Inhalation 28 j *étude supplémentaire sur le développement de la cataracte	Chat (Spf Forest of the Dean) 4/sexe/dose 6 h/j et 5 j/semaine 0, 0,02, 0,061, 0,309 mg/L/j	DSENO = 0,309 mg/L/j DMENO non déterminée	**0,02 mg/L/j** : Cataracte chez 1 ♂, effet considéré non lié au traitement compte tenu de l'étiologie (développée à partir d'une vacuole du cristallin).

ÉTUDE	ESPÈCE (SOUCHE) et DOSE	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Neurotoxicité aiguë	Rat (Fischer 344) 12/sexe/dose **Étude principale** : ♂ : 0, 100, 500 ou 1 000 mg/kg p.c./j, dose orale unique* ♀ : 0, 100, 250 ou 500 mg/kg p.c./j, dose orale unique* *dans 0,5 % méthylcellulose/ 0,4 % eau déionisée à 10 ml/kg **Étude supplémentaire** : 0, 20 ou 50 mg/kg, dose orale unique* *0,5 % méthylcellulose/ 0,4 % eau déionisée à 10 ml/kg	DSENO = 100 mg/kg p.c. DMENO = 250/500 (♀/♂) mg/kg p.c.	**≥ 250 mg/kg p.c. (♀) :** Démarche non coordonnée, coloration nasale rouge, coloration buccale, diminution de l'activité motrice et locomotrice au j 0 (récupération au j 7), ↓ des réactions à l'approche, au toucher et aux sons, réflexe de redressement aérien légèrement altéré, température corporelle légèrement basse. **≥ 500 mg/kg p.c. (♂) :** Démarche non coordonnée, ↓ de l'activité, salivation, corps frais au toucher, larmoiement, maculation d'urine, coloration nasale rouge, lacrimale rouge et coloration buccale, ↓ de l'activité motrice et locomotrice au j 0 (récupération au j7), ↓ des réactions à l'approche, au toucher, aux sons et au pincement de la queue, réflexe de redressement aérien légèrement altéré, température corporelle légèrement basse. **1 000 mg/kg p.c. :** 6/12 ♂ sont morts aux j 1-2. Apparition des signes au j 0, jusqu'aux j 3-5 post-traitement. **Étude supplémentaire** : Aucun effet lié au traitement observé.
Neurotoxicité subchronique	Rat (Fischer) 12/sexe/dose 0, 100, 400 ou 1 600 ppm dans le régime alimentaire ♂ : 0, 7,57, 29,2 ou 107 mg/kg p.c./j ♀ : 0, 8,81, 34,0 ou 122 mg/kg p.c./j	**Toxicité systémique** : DSENO = 400 ppm (♂ = 29,2 mg/kg p.c./j; ♀ = 34 mg/kg p.c./j) DMENO = 1 600 pm (♂ = 107 mg/kg p.c./j, ♀ = 122 mg/kg p.c./j) **Neurotoxicité** : DSENO = 1 600 ppm (♂ = 107 mg/kg p.c./j, ♀ = 122 mg/kg p.c./j) DMENO non déterminée.	**Toxicité systémique** **1 600 ppm** : ↓ GPC (16 % ♂, 20 % ♀), ↓ p.c. terminal (♂), ↑ poids relatif du cerveau (10 %) (♂) **Neurotoxicité** : Aucun effet lié au traitement observé.

ÉTUDE	ESPÈCE (SOUCHE) et DOSE	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Neurotoxicité sur le plan du développement	Rat (Sprague Dawley) 25 mères/dose 0, 100, 300 ou 1 000 ppm dans le régime alimentaire (0, 8,8, 22 ou 65 mg/kg p.c./j)	**Toxicité systémique** : DSENO = 300 ppm (22 mg/kg p.c./j) DMENO = 1 000 pm (65 mg/kg p.c./j) **Toxicité sur le plan du développement** : DSENO = 300 ppm (22 mg/kg p.c./j) DMENO = 1 000 ppm (65 mg/kg p.c./j) **Neurotoxicité :** DSENO = 1 000 ppm (65 mg/kg p.c./j)	**Toxicité systémique** **1 000 ppm :** ↓ p.c. et GPC maternels pendant la gestation et la lactation, ↓ CA pendant la gestation et jusqu'au j 12 de lactation. **Toxicité sur le plan du développement** **1 000 ppm** : ↓ nombre de portées, ↓ indice de gestation, ↑ durée de la gestation, ↑ nombre de petits morts-nés, ↓ indice de viabilité, ↓ p.c. des petits avant sevrage, retard dans l'ouverture oculaire, ↓ poids du cerveau. **Neurotoxicité** : Aucun effet lié au traitement observé.

Mortalité induite par le composé :
Étude alimentaire de 18 j chez le rat : 1 mort (♀) à 300 mg/kg p.c./jour (un mort également dans le groupe témoin).
Étude alimentaire de 90 j chez le rat : 2 morts (1♂, 1♀) à 171,7/235,2 mg/kg p.c. (♂/♀).
Étude alimentaire de 90 j chez le chien : 1 mort (♂) à 214,8 mg/kg p.c./j.
Étude sur la reproduction chez le rat, plusieurs générations : 1 mort (♀) à 103,1 mg/kg p.c./j.
Étude de neurotoxicité aiguë : 6/12 ♂ morts aux jours 1-2 à 1 000 mg/kg p.c.

Annexe II Résumé de l'exposition professionnelle

Tableau 1 Valeurs estimatives d'exposition et ME pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application du fongicide foliaire Folicur 432F sur le blé (en système OUVERT)

Exposition et ME	**Agriculteurs** mélange, chargement et application de 100 ha/j	**Spécialistes de la lutte antiparasitaire** mélange, chargement et application de 300 ha/j	**Spécialistes de l'application par voie aérienne** mélange, chargement et application de 490 ha/j	
	Cabine ouverte	**Cabine fermée**	**Mélange et chargement**	**Application**
Une seule couche de vêtements (chemise à manches longues et pantalon long; gants pendant le mélange et le chargement, pas de gants pendant l'application)				
Unité d'exposition PHED (µg/kg m.a.) [a]	23,59	17,21	14,39	2,49
Dose journalière (mg/kg p.c./j) [b]	0,0042	0,0093	0,0127	0,0022
ME [c]	706	323	236	1 369
Combinaison de coton par-dessus une couche de vêtements (gants pendant le mélange et le chargement, pas de gants pendant l'application)				
Unité d'exposition PHED (µg/kg m.a.)	16,0125	10,9575	9,7925	1,8425
Dose journalière (mg/kg p.c./j)	0,0029	0,0059	0,0086	0,0016
ME	1 041	507	347	1,846

[a] D'après la valeur d'absorption cutanée de 25 %.

[b] Dose journalière calculée ainsi : (dose [kg m.a./ha] × superficie traitée/j [ha/j] × unité d'exposition PHED [µg m.a./kg m.a.]) / (1 000 [µg/mg] × p.c. [kg])

[c] ME basée sur la DSENO de 3,0 mg/kg p.c./j provenant de l'étude de tératogénicité chez la souris. La ME ciblée est de 1 000.

Tableau 2 Valeurs estimatives d'exposition d'après la PHED et ME pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application du fongicide foliaire Folicur 432F sur le blé (en système FERMÉ)

Exposition et ME	**Spécialistes de la lutte antiparasitaire** mélange, chargement et application de 300 ha/j	**Spécialistes de l'application par voie aérienne** mélange, chargement et application de 490 ha/j	
	Cabine fermée	**Mélange et chargement**	**Application**
Une seule couche de vêtements (chemise à manches longues et pantalon long; gants pendant le mélange et le chargement, pas de gants pendant l'application)			
Unité d'exposition PHED (µg/kg m.a.) [a]	7.67	485	2.49
DJ (mg/kg p.c./j) [b]	0.0041	0.0043	0.0022
ME [c]	724	702	1369
Combinaison de coton par-dessus une couche de vêtements (gants pendant le mélange et le chargement, pas de gants pendant l'application)			
Unité d'exposition PHED (µg/kg m.a.)	3.68	2.51	1.84
DJ (mg/kg p.c./j)	0.002	0.0022	0.0016
ME	1511	1354	1 846

[a] D'après la valeur d'absorption cutanée de 25 %.
[b] DJ calculée ainsi : (dose [kg m.a./ha] × superficie traitée/j [ha/j] × unité d'exposition PHED [µg m.a./kg m.a.]) / (1 000 [µg/mg] × p.c. [kg]).
[c] ME basée sur la DSENO de 3,0 mg/kg p.c./j provenant de l'étude de tératogénicité chez la souris. La ME ciblée est de 1 000.

Tableau 3 Valeurs estimatives d'exposition d'après la PHED et ME pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application du fongicide foliaire Folicur 432F sur le blé

Exposition et ME	**Agriculteurs** mélange, chargement et application de 100 ha/j	**Spécialistes de la lutte antiparasitaire** mélange, chargement et application de 300 ha/j	**Spécialistes de l'application par voie aérienne** mélange, chargement et application de 490 ha/j	
	Cabine ouverte	**Cabine fermée**	**Mélange et chargement**	**Application**
Chargement en système ouvert (gants et combinaison) et application (cabine ouverte, combinaison et gants; cabine fermée, une couche de vêtements, sans gants; application par voie aérienne (une seule couche de vêtements, sans gants)				
Unité d'exposition PHED (µg/kg m.a.) [a]	16.01	12.62	9.79	2.49
DJ (mg/kg p.c./j) [b]	0.0029	0.0068	0.0086	0.0022
ME [c]	1041	440	347	1369
Chargement en système fermé (gants et combinaison) et application (cabine ouverte, combinaison et gants; cabine fermée, une couche de vêtements, sans gants; application par voie aérienne (une seule couche de vêtements, sans gants)				
Unité d'exposition PHED (µg/kg m.a.)	sans objet	5.34	2.51	2.49
DJ (mg/kg p.c./j)	sans objet	0.0029	0.0022	0.0022
ME	sans objet	1041	1354	1369

[a] D'après la valeur d'absorption cutanée de 25 %.
[b] DJ calculée ainsi : (dose [kg m.a./ha] × superficie traitée/jour [ha/j] × unité d'exposition PHED [µg m.a./kg m.a.]) / (1 000 [µg/mg] × p.c. [kg]).
[c] ME basée sur la DSENO de 3,0 mg/kg p.c./j provenant de l'étude de tératogénicité chez la souris. La ME ciblée est de 1 000.

Tableau 4 DJMV et valeurs estimatives du risque de cancer pour les agriculteurs et les spécialistes de l'épandage terrestre et aérien exposés au fongicide foliaire Folicur 432F pendant les activités de mélange et de chargement en système ouvert et d'application du produit

Scénario d'exposition	Nombre de jours d'exposition par saison	Dose journalière [a] (mg/kg-p.c./j)	DJMV [b] (mg/kg p.c./j)	Risque de cancer [c] (sans unité)
Agriculteurs : mélange et chargement ouvert + application (cabine ouverte)	2	0.0024	6.89×10^{-6}	4.961×10^{-8}
Spécialistes de la lutte antiparasitaire : mélange et chargement fermé + application (cabine fermée)	30	0.002	8.71×10^{-5}	7.44×10^{-7}
Application par voie aérienne : mélange et chargement en système fermé	15	0.0022	4.86×10^{-5}	2.86×10^{-7}
Application par voie aérienne : application (cabine fermée)	15	0.0016	3.56×10^{-5}	2.83×10^{-7}

[a] D'après l'exposition cutanée (PHED) (ajustée en fonction de la valeur d'absorption cutanée de 25 %) plus l'exposition par inhalation.

[b] D'après une dose de 0,126 kg m.a./ha, fréquence d'exposition de 2 j/année pour les agriculteurs, 30 j/année pour les spécialistes de la pulvérisation terrestre et de 15 j/année pour les spécialistes de la pulvérisation aérienne; durée du travail de 40 ans, durée de vie de 75 ans.

[c] Risque de cancer calculé ainsi : $Q1^* \times$ DJMV, où $Q1^* = 0.00589$ $(mg/kg\ p.c./j)^{-1}$.

Tableau 5 Valeurs estimatives de l'exposition après traitement et ME pour les travailleurs agricoles retournant dans les champs de blé traités avec le fongicide foliaire Folicur 432F

JAT	RFFA ($\mu g/cm^2$)	Dose journalière [a] (mg/kg-p.c./j)	ME [b]
Jour 0	0.252	0.0054	556
Jour 2	204	0.0044	682
Jour 6	0.134	0.0029	1034

[a] D'après une absorption cutanée de 25 %, 4 h d'exposition/j et un p.c. de 70 kg. DJ calculée ainsi : (RFFA [$\mu g/cm^2$] × CT [cm^2/h] × DA × 4 [h/j]) / (p.c. [kg] × 1 000 [$\mu g/mg$]).

[b] ME basée sur la DSENO de 3,0 mg/kg p.c./j provenant de l'étude sur la toxicité sur le plan du développement chez la souris. La ME ciblée est de 1 000.

Tableau 6 Valeurs estimatives de la DJMV et du risque de cancer pendant les activités post-traitement (comme le dépistage)*

Scénario d'exposition	Nombre maximum de jours d'exposition/saison	Dose journalière [a] (mg/kg-p.c./j)	DJMV [b] (mg/kg p.c./j)	Risque de cancer [c] (sans unité)
Activités au champ après traitement : dépistage				
Producteurs	12	0.0029	5.03×10^{-5}	2.96×10^{-7}
Dépisteur professionnel	30	0.0029	1.26×10^{-4}	7.41×10^{-7}
Risque total de cancer pour les producteurs (14 j/saison : 2 séances de mélange, chargement et application en cabine ouverte plus 12 j d'activités au champ après traitement)				
Agriculteurs effectuant le mélange, le chargement et l'application du fongicide + activités après traitement	14	52	1.07×10^{-4}	6.30×10^{-7}

[a] D'après une valeur d'exposition cutanée du PHED (ajustée à la proportion d'absorption cutanée de 25 %) plus exposition par inhalation.

[b] D'après une dose de 0.126 kg m.a./ha, une fréquence d'exposition de 12 j/année pour les producteurs, de 30 j/année pour les spécialistes en lutte antiparasitaire, et de 15 j/année pour les préposés à l'application par voie aérienne; une durée de vie active de 40 ans et une durée de vie de 75 ans.

[c] Risque de cancer calculé comme suit : Q1* × DJMV, où Q1* = 0.00589 (mg/kg p.c./j)$^{-1}$.

* D'après les valeurs d'exposition du tableau 5, annexe II.

Tableau 7 Nombre et emplacement des essais supplémentaires sur les cultures au champ

Zone	5	7	7A	14	Total
Exigences de la directive	2	7	1	10	20
Soumis par le titulaire d'homologation	3	4	0	3	10
Essais supplémentaires au champ requis	0	3	1	7	11

Tableau 8 Nombre et emplacement des essais supplémentaires sur les cultures au champ (réduction de 25 %)

Zone	5	7	7A	14	Total
Exigences de la directive	2	5	1	7	15
Soumis par le titulaire d'homologation	3	4	0	3	10
Essais au champ supplémentaires	0	1	1	4	6

Annexe III Résidus

Tableau 1 Résumé d'ensemble de la chimie des résidus alimentaires

Mode d'emploi					
Culture	**Type de formulation**	**Dose (g m.a./ha)**	**Nombre d'application par saison**	**Dose maximale (g m.a./ha)**	**DAAR (jours)**
Blé	Suspension	126	1	126	30

Propriétés physicochimiques	
Solubilité dans l'eau (mg/L)	21 à 10 °C; 32 à 20 °C; 52 à 40 °C
Solubilité dans divers solvants à 25 °C (g/L)	hexane 0,08 toluène 57 2-propanol 99 acétone > 200 CH_2Cl_2 > 200 dichlorométhane > 200
Coefficient de partage *n*-octanol-eau (Log K_{ow}) à 20 °C	3,7
Constante de dissociation (pK_a)	Sans objet (pas de fonction dissociable)
Pression de vapeur (Pa)	$1,3 \times 10^{-6}$ (20 °C); $3,1 \times 10^{-6}$ (25 °C)
Densité relative (g/ml)	1,202 (température non indiquée)
Point de fusion	104,7 °C
Spectre d'absorption UV-visible	Maximum à 220,8 nm dans une solution tampon d'acétonitrile, à pH 4, 7 et 9. Pas d'absorption à $\lambda > 300$ nm

Méthodes d'analyse			
Paramètres	**Matrices végétales**		
N° de la méthode	101341	108114	94295
Type	**Vérification réglementaire,** collecte de données	Collecte de données	Collecte de données
Substance à analyser	Tébuconazole	Tébuconazole	Tébuconazole
Instrumentation	CG/détecteur thermo-ionique	CL-SM/SM	CG/détecteur thermo-ionique

N° de la méthode	101341	108114	94295
LQ	**Blé** **ppm** grain 0,05 paille 0,1 fourrage 0,1 foin 0,1	**Blé** **ppm** grain 0,01 paille 0,05 ou 0,01 fourrage 0,01 foin 0,05 ou 0,1 farine 0,01 son 0,01 remoulages bis 0,01 germe 0,01 finots 0,01 fractions aspirées de grain 0,01	**Blé** **ppm** grain 0,01 paille 0,01 ou 0,06 fourrage 0,02 farine 0,01 son 0,01 remoulages bis 0,02 finots 0,01 **Navet** feuillage 0,02 racines 0,03 **Épinards** feuilles 0,02
Étalon	Externe : Tébuconazole	Interne : [$^{15}N_3$] Tébuconazole	Externe : Tébuconazole
VLI	Effectuée avec succès pour les coques d'arachide, la pâte de neutralisation, le foin, les noix écalées et l'huile	Non fournie	Non fournie
Extraction	**Acétone:eau (3:1, vol/vol)**	**Acétone:eau (3:1, vol/vol)**	**Acétone:eau (3:1, vol/vol)**
Épuration	Perméation sur gel, gel de silice et chromatographie C18	Filtration des particules suivie de SM/SM	Perméation sur gel et chromatographie sur gel de silice
MAPR	On a analysé le tébuconazole à l'aide des protocoles A à F selon les procédures décrites dans le PAM Vol. I de la FDA. Les résultats indiquaient une récupération trop faible du tébuconazole, ce qui donne une précision insuffisante ou de l'interférence, empêchant le dosage de la substance à analyser. Par conséquent, les MAPR telles que décrites dans le PAM ne sont pas appropriées pour le dosage du tébuconazole.		

Méthodes d'analyse

Paramètres	**Matrices animales**		
N° de la méthode	101316		
Type	Vérification réglementaire, collecte de données		
Substances à analyser	Tébuconazole et hydroxy tébuconazole		
Instrumentation	CG/détecteur thermo-ionique, SM-SIM		
LQ		**Tébuconazole**	**Hydroxy tébuconazole**
	Foie, rein et muscle de bovin; foie, muscle, gras, peau et œuf de volaille Lait de vache	 0,1 ppm 0,05 ppm	 0,1 ppm 0,05 ppm
Étalon	Externe : tébuconazole et hydroxy tébuconazole		
VLI	Réussie avec succès pour le lait, les œufs, le foie, les reins, les muscles et le gras de bovin ainsi que pour le foie, les muscles, le gras et la peau de volaille.		
Extraction et épuration	Extraction : fractionné dans le méthanol ou hexane/méthanol Épuration : perméation sur gel et chromatographie C18		

MAPR	Le tébuconazole et son métabolite, l'hydroxy tébuconazole, ont été soumis aux procédures d'essais décrites dans les protocoles de A à F du Vol. 1 du PAM (FDA). Les résultats indiquaient soit qu'aucun des 2 composés n'a produit de réponse chromatographique soit qu'il y a eu des problèmes d'interférence, de très faibles taux de récupération et un niveau médiocre de précision entre les réplicats de l'analyse. Par conséquent, les MAPR décrites dans le PAM ne sont pas appropriées pour le dosage du tébuconazole et du métabolite hydroxy tébuconazole.

Nature des résidus dans le blé		
Radio-marqueur	[Triazole-UL-^{14}C] tébuconazole	[Triazole-^{14}C] tébuconazole
Site d'essai	Microparcelles contenant un loam sableux en serre	Microparcelles contenant un loam sableux en serre
Traitement	Une seule pulvérisation foliaire au stade de gonflement	Traitement des semences
Dose	500 g m.a./ha	11 g m.a./100 kg semences
PC	Folicur 22,5 % pâte granulée (DF)	Donnée absente
DAAR	50 j	38 (fourrage) et 66 j (blé mature) après plantation

Traitement foliaire
Le tébuconazole est le principal métabolite (56 à 99 % des RRT) observé dans le feuillage du blé, ce qui indique qu'il y a peu ou pas de métabolisation du tébuconazole dans le feuillage de la plante. Par contre, les grains de blé contiennent de petites quantités de tébuconazole (6 % des RRT), ce qui indique que le composé d'origine est largement métabolisé. Les principaux produits métaboliques dans le grain sont la triazolylalanine (80 % des RRT) et l'acide triazolylacétique (13 % des RRT), ce qui montre qu'il y a clivage de la molécule parent donnant lieu à la libération du noyau de triazole avec modification ultérieure pour former la triazolylalanine et l'acide triazolylacétique.

Traitement de semences
Les taux de radioactivité transférée des semences au fourrage, au grain et à la balle de blé sont faibles. Conséquemment, la caractérisation des métabolites n'a pu se faire dans ces matrices. Les principaux métabolites observés dans la paille de blé étaient le tébuconazole (25 % des RRT), son produit hydroxylé (HWG 2061; ~ 15 % des RRT) et le conjugué glucoside de ce produit hydroxylé (~15 % des RRT). Le tébuconazole est aussi le principal métabolite dans les racines (76 % des RRT).

Métabolites identifiés	**Métabolites majeurs (> 10 % des RRT)**		**Métabolites mineurs (< 10 % des RRT)**	
Radio-marqueur	**[Triazole-UL-^{14}C] tébuconazole (traitement foliaire)**	**[Triazole-^{14}C] tébuconazole (traitement des semences)**	**[Triazole-UL-^{14}C] tébuconazole (traitement foliaire)**	**[Triazole-^{14}C] tébuconazole (traitement des semences)**
Grain de blé	Triazolylalanine, acide triazolylacétique	Métabolites non caractérisés à cause des concentrations trop faibles	Tébuconazole, hydroxy tébuconazole (< 1 % des RRT)	Métabolites non caractérisés à cause des concentrations trop faibles
Paille de blé	Tébuconazole	Tébuconazole, hydroxy tébuconazole, hydroxy tébuconazole glucoside	Résidus liés non identifiés	Non caractérisés à cause des faibles concentrations
Balle de blé	Tébuconazole	Non caractérisés à cause des faibles concentrations	Triazolyalanine	Non caractérisés à cause des faibles concentrations
Fourrage de blé	Tébuconazole	Non caractérisés à cause des faibles concentrations	Résidus liés non identifiés	Non caractérisés à cause des faibles concentrations

Racines de blé	Non analysés	Tébuconazole	Non analysés	Non caractérisés à cause des faibles concentrations

Information additionnelle : Études sur le métabolisme dans le RAISIN et les ARACHIDES

Raisin
On a effectué une pulvérisation foliaire de tébuconazole, à noyau phényle radiomarqué, sur le feuillage de vignes et sur les raisin blanc Niagara à la dose de 280 g m.a./ha. Les plants ont été cultivés dans des microparcelles sous un abri de plastique. On a recueilli des échantillons de raisin aux j 0, 3, 7, 14, 21 et 28 après le traitement.

Les résidus radioactifs totaux ont décliné pendant la période d'échantillonnage, allant de 6,9 ppm au j 0 à 2,3 ppm au j 28. Les résidus extractibles de raisin représentaient 93,1 - 97,6 % des RRT. À tous les intervalles, la majorité de la radioactivité récupérée (≥ 85 % des RRT) se trouvait sur la surface (rinçage avec éthanol/dichlorométhane) du fruit. Après le rinçage avec l'éthanol/DCM, le raisin a été macéré et on a procédé à l'extraction avec du méthanol. Les résidus dans l'extrait de méthanol représentaient ≤ 6,1 % des RRT. Les résidus dans le marc variaient de 0,1 % des RRT au j 0 à 6,3 % des RRT au j 28. On a récupéré par reflux dans le méthanol du macérat extrait 4,9 % additionnels des 6,3 % de RRT liés provenant des échantillons aux j 21 et 28. Environ 89 % de la radioactivité dans la fraction hydrosoluble a été libérée par l'hydrolyse de la cellulase, alors qu'aucune libération de la radioactivité n'a été observée lors de l'hydrolyse de la ß-glucosidase.

On a retrouvé la majeure partie des RRT (84,5 - 99,1 %) dans la solution de rinçage de surface et on les a identifiés comme étant le composé d'origine, le tébuconazole. On a également déterminé que les résidus obtenus par reflux dans le méthanol (7,8 - 10,7 % des RRT) étaient constitués du composé d'origine. Environ 95 % des RRT à divers intervalles après traitement ont été identifiés comme étant le composé d'origine.

Arachides
On a effectué 3 études de métabolisme dans les arachides.

Étude n° 1
On a effectué 3 pulvérisations foliaires de 250 g m.a./ha de tébuconazole, à noyau phényle radiomarqué, sur des plants d'arachides poussant dans un loam sableux en serre, 6, 8 et 10 semaines après la plantation (dose totale de 750 g m.a./ha). On a récolté le feuillage, les coques et les graines 98 j après le dernier traitement.

Les concentrations de RRT dans le feuillage, les coques et les graines étaient respectivement de 22,60 ppm, 0,27 ppm et 0,09 ppm. On a extrait environ 94,5 % des RRT dans le feuillage, avec du méthanol et du méthanol aqueux; 5,5 % des RRT n'ont pas pu être extraits. Le composé d'origine, le tébuconazole, représentait 59,6 % des RRT et le métabolite HWG 2061 constituait 13,2 % des RRT dans le feuillage.

De la même façon, on a pu extraire des coques 57,3 % des RRT avec du méthanol et du méthanol aqueux, 14,4 % étant libérés lors de l'hydrolyse acide (HCl). Dans les coques, 28,2 % des RRT n'ont pu être extraits. Le composé d'origine, le tébuconazole, représentait 15,9 % des RRT et le HWG 2061 en représentait 3,9 %.

Dans les graines d'arachides, les résidus totaux étaient très faibles (0,09 ppm) et 46 % des RRT étaient associés à la fraction huileuse extraite à l'hexane. L'hydrolyse acide de la farine d'arachides qui restait après l'extraction à l'hexane a libéré 50,6 % des RRT. Environ 3,4 % des RRT n'ont pu être extraits. La radioactivité dans les graines n'a pu être identifiée.

Étude n° 2
On a effectué 7 pulvérisations foliaires de 204 g m.a./ha de tébuconazole, à noyau phényle radiomarqué, sur des plants d'arachides, 6, 9, 11, 13, 15, 17 et 19 semaines après la plantation (pour une dose totale de1,4 kg m.a./ha). On a recueilli le feuillage, les coques et les graines pour analyse à un DAAR de 10 j. On a laissé séché les échantillons à l'air libre pendant 4 j avant de procéder aux analyses afin de simuler les pratiques agricoles normales. Les RRT étaient de 110 ± 13 ppm dans le fourrage, de 17,7 ± 1,38 ppm dans les coques et de 0,545 ± 0,024 ppm dans les graines.

On a soumis les graines d'arachides à une série d'extractions successives en vue de caractériser et identifier la radioactivité. Environ 39 % des RRT ont pu être extraits dans l'acétone et l'eau (0,212 ppm); 30 % des RRT (0,164 ppm) dans l'hexane; 4 % (0,022 ppm) des RRT dans le chloroforme et le méthanol et 23 % des RRT ont été libérés par hydrolyse acide. Environ 19 % des RRT correspondaient à du tébuconazole, 30 % étaient associés à des acides gras et 4 % étaient associés à des lipides liés. Le reste des résidus extractibles n'a pas été identifié.

Dans le fourrage d'arachide, 88 % des résidus ont été extraits avec du méthanol et de l'eau, 5 % des RRT qui demeuraient dans la fraction solide ont été libérés par hydrolyse acide et 6 % sont demeurés non extractibles. Le tébuconazole représentait 69,6 % des RRT (77,2 ppm) et les métabolites HWG 2061 et HWG 2606 représentaient respectivement 7,4 % (6,7 ppm) et

1,2 % (1,3 ppm) des RRT.

Dans les coques d'arachides, 54 % des RRT ont été extraits avec du méthanol et de l'eau. Le reste des solides a été soumis à l'hydrolyse avec HCl 1N et 6N, ce qui a libéré 19 et 5 % des RRT respectivement. Environ 22 % des RRT sont demeurés non extractibles. Le tébuconazole représentait 57,8 % des RRT et les métabolites HWG 2061 et HWG 2606 représentaient respectivement 4,4 et 1,1 % des RRT.

Étude n° 3
On a effectué 3 pulvérisations foliaires de 250 g m.a./ha de tébuconazole, à noyau triazole radiomarqué, sur des plants d'arachides, pour une dose totale de 750 g m.a./ha. On a récolté la culture à maturité à une DAAR de 49 j. Les RRT étaient de 29,2 ppm dans le feuillage, de 1,19 ppm dans les graines et de 0,16 ppm dans les coques.

Dans les graines, environ 92,3 % des RRT ont pu être extraits avec de l'hexane et ensuite avec du méthanol et de l'eau et 7,1 % des RRT ont été libérés par hydrolyse acide. Les résidus non extractibles étaient de l'ordre de 0,6 % des RRT. La triazolylalanine, le triazole et l'acide triazolyllactique, les seuls composants qui ont été identifiés, représentaient 46,4, 9,0 et 8,5 % des RRT respectivement.

Dans le feuillage, 93,6 % des RRT ont été extraits avec du méthanol, du méthanol aqueux et par reflux dans le méthanol aqueux et 6,4 % sont demeurés non extractibles. Les composants identifiés étaient le tébuconazole (58,4 % des RRT) et le HWG 2061 (15,1 % des RRT).

Dans les coques, 71,5 % des RRT ont été extraits avec du méthanol aqueux et par reflux dans le méthanol aqueux. L'hydrolyse acide de la portion non extraite a libéré 8,6 % des RRT. Environ 19,9 % des RRT sont demeurés non extractibles. Le composé d'origine, le tébuconazole, représentait 15,6 % des RRT. On a également identifié le métabolite HWG 2061 (3,4 % des RRT) et la triazolylalanine (2,6 % des RRT).

Résumé d'ensemble
Le principal résidu final dans le blé, le raisin et les arachides traités par pulvérisation foliaire était le composé d'origine tébuconazole dans toutes les denrées à l'exception des graines d'arachides et des grains de blé. Les principaux résidus dans ces deux denrées étaient la triazolylalanine, l'acide triazolylacétique et l'acide triazolyllactique (arachides seulement) et le triazole (arachides seulement).

Compte tenu du manque de renseignements sur l'étude du métabolisme dans le blé à l'aide du composé marqué sur le noyau phényle, le résidu préoccupant dans les 3 différentes cultures ne peut être défini. Puisque la présente demande d'homologation porte sur le blé seulement, d'après l'étude sur le métabolisme dans le blé à l'aide du composé marqué sur le noyau triazole et les renseignements additionnels provenant des études de métabolisme dans les arachides et le raisin, on peut définir le résidu préoccupant dans le blé comme étant le tébuconazole.

Étude sur les cultures de rotation en milieu clos

Cultures	Blé, chou et betterave rouge de table	Blé, chou et betterave rouge de table	Blé
Radio-marqueur	[Triazole-3,5-^{14}C] tébuconazole	[Phényl-UL-^{14}C] tébuconazole	[Phényl-UL-^{14}C] tébuconazole
Site d'essai	Loam sableux	Microparcelle en serre contenant un loam sableux	Microparcelle en serre contenant un loam sableux
Traitement	Le produit radiomarqué a été appliqué en traitement foliaire sur le blé; le blé a été récolté et le sol retraité avec la même dose; les cultures en rotation ont été plantées 29, 122 et 273 j après le traitement du sol	Le produit radiomarqué a été appliqué une fois sur le sol; les cultures en rotation ont été plantées 30, 136 et 273 j après le traitement du sol	Le produit radiomarqué a été appliqué une fois sur le sol; les cultures en rotation ont été plantées 32, 152, 272* et 363* j après le traitement du sol
Dose	1er traitement - 500 g m.a./ha (pulvérisation foliaire) 2e traitement - 500 g m.a./ha (traitement du sol)	560 g m.a./ha	2 520 g m.a./ha

PC	Donnée absente	22,5 % pâte granuleuse (DF)	3,6F suspension aqueuse
DAAR (jours)	Blé immature : 43 Blé mature : 85 à 99 Chou : 58 à 85 Racines et feuilles de betterave : 58 à 107	Blé immature : 50 à 55 Blé mature : 88 à 105 Chou : 34 à 70 Racines et feuilles de betterave : 88 à 132	Blé immature : 49 à 55 Blé mature : 92 à 111

* À cause d'une mauvaise récolte, les échantillons de culture de ces intervalles n'ont pas été analysés.

Les 3 études sur les cultures de rotation en milieu clos utilisaient des doses exagérées (de 4,4 à 20 fois la dose). Les résultats montrent que les cultures absorbent des résidus à partir du sol. Les RRT dans les cultures de rotation étaient tous supérieurs à 0,01 ppm à tous les délais de plantation. Il est donc nécessaire d'effectuer une étude sur l'accumulation dans les cultures de rotation sur le terrain.

Les résultats de l'étude portant sur le produit à noyau triazole radiomarqué démontrent que le tébuconazole a été métabolisé de façon très importante dans les cultures de rotation de chou vert, de betterave de table rouge et de blé, donnant lieu à 3 principaux produits : triazolylalanine (de 31 à 80 % des RRT), acide triazolylacétique (de 21 à 54 % des RRT) et acide triazolyllactique (de 37 à 54 % des RRT). La quantité de tébuconazole dans les cultures de rotation était faible, représentant de 1,7 à 15 % des RRT. La triazolylalanine était le principal composé dans les grains de blé (en moyenne 60,9% des RRT), dans les racines de betterave (55,0 % des RRT) et dans le chou vert (73,4 % des RRT). L'acide triazolyllactique était le principal métabolite présent dans la paille de blé comptant pour près de 35,7 % des RRT et le feuillage de betterave avec 34,6 % des RRT. L'acide triazolylacétique constituait 50,8 % des RRT dans le blé immature.

La voie métabolique du tébuconazole dans les cultures de rotation passe par le clivage de la molécule de tébuconazole à la jonction du noyau de triazole, donnant lieu à trois métabolites majeurs : la triazolylalanine, l'acide triazolyllactique et l'acide triazolylacétique.

Les résultats obtenus dans le cadre de l'étude sur le tébuconazole à noyau phényle radiomarqué montrent que le tébuconazole était le résidu prédominant dans le chou vert et les betteraves (feuillage et racines) récoltés, quel que soit l'intervalle de traitement. Ces matrices contenaient aussi une quantité importante de radioactivité de nature aqueuse.

Dans le blé, les RRT se retrouvaient en plus grande quantité dans la paille, puis dans le blé immature, dans la balle et dans les grains. Le tébuconazole était le résidu prédominant dans le blé immature, dans la paille et dans la balle de blé. La plus forte proportion de tébuconazole (35 à 45 % des RRT) se trouvait dans le blé immature. À l'opposé, les grains de blé ne contenaient que très peu de radioactivité de nature organosoluble (de non décelable à 4 % des RRT, incluant le tébuconazole). La majorité de la radioactivité (55 à 65 % des RRT) dans les grains de blé se retrouvait dans la fraction aqueuse. Ce profil de résidus correspond à ce qui a été observé dans la 2e étude avec radiomarqueur sur le noyau phényle. Les 2 études donnent à penser que c'est dans les grains de blé que le tébuconazole est le plus largement métabolisé. On s'est penché sur la nature de la radioactivité dans la fraction aqueuse des grains de blé dans la 2e étude avec radiomarqueur sur le noyau phényle et les résultats indiquent que la majeure partie de cette radioactivité est attribuable à 6 métabolites polaires anioniques.

La 2e étude avec radiomarqueur sur le noyau phényle a généré assez de données pour montrer que la voie métabolique du tébuconazole dans le blé de rotation passe par l'hydroxylation du composé d'origine avec une possible conjugaison par la suite. Pendant le processus métabolique, il peut y avoir perte des groupes chlore, butyle et méthyle. Il peut aussi y avoir davantage de dégradation en résidus polaires plus petits par le biais du clivage à la jonction des noyaux de phényle et de triazole. On a considéré cette étude comme additionnelle car les cultures de rotation aux intervalles de plantation de 272 et 363 j n'ont pas été analysées à cause d'une mauvaise récolte (explication manquant de clarté).

Des valeurs de RRT dans le sol ont été déterminés dans toutes les études et la caractérisation de la radioactivité a été faite dans deux études. On a montré que la majorité de la radioactivité extraite (près de 90 %) dans le sol était attribuable au tébuconazole.

Accumulation au champ dans l'étude sur les cultures de rotation
Dans le cadre de l'étude sur l'accumulation au champ dans les cultures de rotation, on a traité le sol avec 7 applications de tébuconazole à la dose de 250 g m.a./ha/application (dose totale : 1 750 g m.a./ha/saison) à des intervalles de 14 j à l'aide de matériel de pulvérisation terrestre. Aux intervalles de 30 et 120 j après traitement, on a planté des cultures de rotation représentatives des légumes feuilles (épinard), des céréales à petits grains (blé ou sorgho) et de tubercules (navet) jusqu'à maturité. Des échantillons de fourrage vert ont été recueillis 45 j après la plantation pour le sorgho et le blé. Les résidus de tébuconazole ont été dosés sur chacune des cultures matures et aussi dans les échantillons de sol. Seule la paille et le fourrage des céréales montraient une légère augmentation des résidus de tébuconazole à l'intervalle de plantation de 120 j. Aucun

résidu de tébuconazole supérieur à la LQ n'a pu être détecté dans aucune des matrices (grain de blé, tubercules de navet, épinard) échantillonnées à l'intervalle de 120 j, sauf dans le fourrage et la paille de céréales qui en contenaient respectivement 0,05 ppm et 0,11 ppm.

Le projet d'étiquette propose un délai de plantation de 120 j.

Nature des résidus chez la chèvre en lactation

Espèce	Radiomarqueur	Dose	Sacrifice
Capra hircus (Alpine × Nubian)	[Triazole-3,5-^{14}C] tébuconazole	3 mg/kg p.c./j (39 ppm dans les aliments)	2 h après la dernière dose
Non précisée	[Phényl-UL-^{14}C] tébuconazole	15 mg/kg p.c./j	2 h après la dernière dose

Les résultats obtenus dans les 2 études de métabolisme chez la chèvre, effectuées avec différents radiomarqueurs ([triazole-3,5-^{14}C] ou [phényl-UL-^{14}C]) sont similaires. C'est dans le foie, les reins, suivi du gras, des muscles et du lait que les RRT sont les plus élevés. Le principal métabolite identifié dans les tissus et le lait est le produit de l'hydroxylation du composé d'origine dans sa forme conjuguée (hydroxy tébuconazole glucuronide; 46 - 93 % des RRT). La proportion du composé d'origine intact dans les tissus et le lait était considérablement plus faible (0 - 18 % des RRT).

La principale voie métabolique du tébuconazole chez la chèvre semble passer par l'oxydation du composé d'origine en hydroxy tébuconazole suivie d'une conjugaison ultérieure avec l'acide glucuronique pour former l'hydroxy tébuconazole glucuronide (dans le foie, les reins, le gras, les muscles et le lait), ou par la conjugaison du composé d'origine avec l'acide glucuronique pour former le tébuconazole glucuronide (dans le foie et les reins seulement). Le clivage de la molécule de tébuconazole pour donner la forme libre 1,2,4-triazole ne semble pas être une voie métabolique importante car on n'a pas constaté de quantité significative de métabolite dans les tissus, même si on a détecté un métabolite non identifié dans l'extrait du lait au méthanol, présent en très faible proportion dans les RRT (0,001 ppm) et dont la polarité était semblable à celle du 1,2,4-triazole.

Les résidus préoccupants sont définis comme étant le tébuconazole et le métabolite hydroxy tébuconazole.

Métabolites identifiés	**Métabolites majeurs (> 10 % des RRT)**		**Métabolites mineurs (< 10 % des RRT)**	
Radio-marqueur	**[Triazole-3,5-^{14}C] tébuconazole**	**[Phényl-UL-^{14}C] tébuconazole**	**[Triazole-3,5-^{14}C] tébuconazole**	**[Phényl-UL-^{14}C] tébuconazole**
Foie	TEU, OH-TEU-glucuronide, TEU-glucuronide	TEU, OH-TEU, OH-TEU-glucuronide	4 métabolites non identifiés avec polarité similaire au TEU, TEU-glucuronide ou au OH-TEU-glucuronide	Pas de métabolites mineurs
Reins	OH-TEU-glucuronide, TEU-glucuronide	OH-TEU-glucuronide	TEU, 1 métabolite non identifié avec polarité similaire au OH-TEU-glucuronide	TEU, OH-TEU
Muscle	OH-TEU-glucuronide	OH-TEU, OH-TEU-glucuronide	TEU, 3 métabolites non identifiés avec polarité similaire au OH-TEU-glucuronide	Pas de métabolites mineurs
Gras	TEU, OH-TEU-glucuronide	OH-TEU, OH-TEU-glucuronide	4 métabolites non identifiés avec polarité similaire au OH-TEU-glucuronide	TEU

Lait	OH-TEU-glucuronide	TEU, OH-TEU, OH-TEU-glucuronide	TEU, 8 métabolites non identifiés (un avec polarité similaire au 1,2,4-triazole; les autres avec polarité similaire au TEU ou au OH-TEU-glucuronide)	Pas de métabolites mineurs

TEU = Tébuconazole OH-TEU = Hydroxy tébuconazole (HWG 2061) TEU-glucuronide = Tébuconazoleglucuronide
OH-TEU-glucuronide = Hydroxy tébuconazole glucuronide

Nature des résidus chez la poule pondeuse

Espèce	Radiomarqueur	Dose	Sacrifice
Gallus domesticus	[Triazole-3,5-^{14}C] tébuconazole	2 mg/kg p.c./j (30 ppm dans les aliments)	30 minutes après la dernière dose
Gallus gallus	[Phényl-UL-^{14}C] tébuconazole	10 mg/kg p.c./j	30 minutes après la dernière dose
Non précisée	[Phényl-UL-^{14}C] tébuconazole	10 mg/kg p.c./j	3,5 h après la dernière dose

Les résultats des 3 études de métabolisme chez la poule, faites avec différents radiomarqueurs ([triazole-3,5-^{14}C] ou [phényl-UL-^{14}C]), sont similaires. C'est dans le foie, suivi des reins et des autres tissus (gras, peau, gésier et cœur) que les RRT sont les plus élevés; les muscles et les œufs contenaient les plus faibles niveaux de RRT. Le tébuconazole et le métabolite HWG 2061 sont présents dans toutes les matrices avec des RRT variant de 2 à 94 % et de 3 à 49 %, respectivement. Les métabolites hydroxy tébuconazole sulfate et tébuconazole acide montrent une distribution restreinte dans les tissus et sont présents dans le foie, les reins, la peau, les muscles et les œufs avec des RRT variant de 4 à 72 % et de 6 à 51 %, respectivement.

La voie métabolique principale passe par l'oxydation de l'hydroxy tébuconazole. Le produit d'oxydation est ensuite conjugué soit avec un sulfate soit avec un acide glucuronique pour former respectivement l'hydroxy tébuconazole sulfate ou l'hydroxy tébuconazole glucuronide; ou encore, il peut être oxydé davantage en tébuconazole acide, et conjugué ultérieurement avec l'acide glucuronique pour former le tébuconazole acide glucuronide. De petites quantités (11 à 14 % des RRT) de 1,2,4-triazole étaient présentes dans les muscles et les œufs, indiquant que le clivage du tébuconazole en cette molécule est une voie métabolique mineure dans ces matrices.

Les RP sont définis comme étant le tébuconazole et le métabolite hydroxy tébuconazole.

Métabolites identifiés	**Métabolites majeurs (> 10 % des RRT)**		
Radiomarqueur	**[Triazole-3,5-^{14}C] tébuconazole Sacrifice (0,5 h)**	**[Phényl-UL-^{14}C] tébuconazole**	
		Sacrifice (0,5 h)	**Sacrifice (3,5 h)**
Œufs	TEU, OH-TEU, 1,2,4-triazole	TEU, OH-TEU, TEU-acide	TEU, OH-TEU
Foie	TEU, OH-TEU, OH-TEU-sulfate, TEU-acide	TEU, OH-TEU, OH-TEU-sulfate, TEU-acide	OH-TEU-sulfate, TEU-acide
Reins	NA	TEU, OH-TEU-sulfate, TEU-acide	OH-TEU-sulfate, TEU-acide
Muscles : patte et poitrine	TEU, OH-TEU, 1,2,4-triazole	NA	NA
Muscles : poitrine	NA	TEU, OH-TEU	TEU, OH-TEU, OH-TEU-sulfate
Muscles : cuisse	NA	NA	TEU, OH-TEU

Gras	TEU, OH-TEU	TEU, OH-TEU	TEU
Peau	NA	TEU, OH-TEU	TEU, OH-TEU
Cœur	NA	TEU, OH-TEU	NA
Gésier	NA	TEU	N

OH-TEU-sulfate = hydroxy tébuconazole sulfate
TEU-acide-glucuronide = Tébuconazole acide glucuronide
TEU-acide = Tébuconazole acide
NA = non analysé

Métabolites identifiés	**Métabolites mineurs (< 10 % des RRT)**		
Radiomarqueur	**[Triazole-3,5-^{14}C] tébuconazole Sacrifice (0,5 h)**	**[Phényl-UL-^{14}C] tébuconazole**	
		Sacrifice (0,5 h)	Sacrifice (3,5 h)
Œufs	10 métabolites non identifiés avec une polarité similaire à TEU, OH-TEU, OH-TEU-glucuronide ou TEU-acide-glucuronide	Métabolites non identifiés	OH-TEU-sulfate
Foie	TEU-acide-glucuronide, OH-TEU-glucuronide, 2 métabolites non identifiés dont 1 avec une polarité similaire à OH-TEU-glucuronide et l'autre avec une polarité située entre celle de TEU et de OH-TEU	Métabolites non identifiés	TEU, OH-TEU
Reins	NA	OH-TEU, Métabolites non identifiés	TEU, OH-TEU
Muscle: patte et poitrine	4 métabolites non identifiés avec une polarité similaire à OH-TEU-sulfate ou TEU-acide	NA	NA
Muscle: poitrine	NA	Métabolites non identifiés	Pas de métabolites mineurs
Muscle: cuisse	NA	NA	OH-TEU-sulfate
Gras	4 métabolites non identifiés avec une polarité similaire à OH-TEU-sulfate ou TEU-acide	Métabolites non identifiés	OH-TEU
Peau	NA	Métabolites non identifiés	TEU-acide
Cœur	NA	Métabolites non identifiés	NA
Gésier	NA	OH-TEU, Métabolites non identifiés	NA

Essais sur les cultures au champ – Blé

Le demandeur a présenté un total de 73 essais au champ sur le blé. De ces 73 essais au champ, 53 ont été menés dans des zones représentatives du Canada. De ces 53 essais, seuls 4 ont été effectués selon les BPA (2 dans la zone 5, 1 dans la zone 7, 1 dans la zone 14). Le reste des essais ont été faits à des doses exagérées (de 2,5× à 3× BPA) ou en tenant de compte de DAAR inacceptables (trop longs : 37 à 97 j).

Denrée	Dose g m.a./ha	DAAR (j)	Niveaux de résidus de tébuconazole (ppm)						
			n	Min.	Max.	Moyenne la plus élevée des essais sur le terrain	Médiane	Moyenne	Écart-type
Grains de blé	123 - 128	33 - 39	8	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	S.O.
	126 *	32 - 37	8	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	S.O.
	126 *	41 - 69	28	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	S.O.
	123 - 132	62 - 97	26	< 0,01	0,03	0,02	0,01	0,011	0,004
	147	67	2	< 0,05	< 0,05	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
	184 - 188	33 - 39	10	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	S.O.
	308 - 385	25 - 61	62	< 0,01	0,84**	0,64	0,01	0,045	0,12

* données de résidus des É.-U. examinées antérieurement. On a souligné le fait que des 19 essais au champ, 9 étaient effectués dans des zones représentatives du Canada pour le blé à des DAAR de 32 à 69 j.
**La valeur de résidus 0,84 ppm a été observée dans l'essai au champ qui a reçu la plus forte dose totale de produit, soit 385 g m.a./ha/saison (l'autre échantillon de grain de cet essai a donné une valeur de résidus de 0,44 ppm). Ces valeurs ont été confirmées par quadruple extraction et analyse des échantillons.

Dissipation des résidus

Des études de dissipation des résidus ont été effectuées avec les grains, le fourrage, le foin et la paille de blé dans des zones représentatives du Canada (7 et 14). En outre, 2 études de dissipation des résidus ont été faites sur le foin de blé en zone 5 (zone canadienne) et en zone 4 (zone américaine). On a utilisé des doses exagérées (~2,5× des BPA) dans tous les essais sauf dans ceux sur le fourrage de blé (3 essais) qui ont été réalisés à des doses de 0,5× ou près des BPA (0,98× ou 1,04×).

Denrée	Zone	Dose (g m.a./ha/saison)	DAAR (jours)	Résidus de tébuconazole (ppm) [moyenne]
Grains de blé	7	317	40	0,025, 0,022 [0,024]
			46	0,029, 0,024 [0,027]
			52	0,044, 0,037 [0,041]
			56	0,011, 0,014 [0,013]
	14	311	37	0,070, 0,072 [0,071]
			42	0,198, 0,118 [0,158]
			47	0,069, 0,047 [0,058]
			54	0,067, 0,054 [0,061]

Limite maximale de résidus proposée

Aucune LMR n'est proposée après examen de la demande d'homologation pour usage foliaire. Il n'y a pas assez d'essais sur les résidus pour justifier la proposition d'une LMR. Actuellement, il existe au Canada une LMR de 0,05 ppm pour les résidus de tébuconazole sur ou dans le blé. Cette LMR a été promulguée lors d'une demande antérieur d'importation portant sur l'usage foliaire du tébuconazole et elle est harmonisée avec la tolérance prescrite aux É.-U. et avec la LMR du Codex.

ACCUMULATION AU CHAMP DANS DES CULTURES DE ROTATION : blé, sorgho, épinard et navet

On a effectué une étude sur l'accumulation au champ dans les cultures de rotation à deux endroits aux É.-U. (Kansas et Indiana) dans la zone 5 (zone représentative pour le Canada). On a traité le sol (loam sableux en Indiana; limon argilo-siliceux au Kansas) avec 7 applications du Folicur 1.2 EC à la dose de 250 g m.a./ha/application à des intervalles de 14 j, pour une dose totale de 1 750 g m.a./ha. À 30 et 120 j après traitement, on a planté des cultures de rotation représentatives des légumes feuilles (épinard), des céréales (blé ou sorgho) et des légumes racines (navet), que l'on a fait croître jusqu'à maturité. On a ensuite mesuré les résidus de tébuconazole dans les cultures matures.

Denrée	Délai avant plantation (j)	Résidus de tébuconazole (ppm)	
		Niveaux maximaux	LQ de la méthode d'analyse
Grains de céréale	30	0.03	0.01
	120	0,01 (à la LQ)	
Paille de céréale	30	0,04 (< LQ)	0.06
	120	0.11	
Fourrage de céréale	30	0,01 (< LQ)	0.02
	120	0.05	
Feuilles d'épinard	30	0.02	0.02
	120	0,02 (à la LQ)	
Feuillage de navet	30	0.03	0.02
	120	< 0,02 (< LQ)	
Racines de navet	30	0.03	0.03
	120	< 0,03 (< LQ)	

Études sur la transformation

Le demandeur a présenté 3 études de transformation effectuées sur le blé. Dans 2 de ces études, les résidus de tébuconazole dans le produit alimentaire brut (PAB) de blé étaient inférieurs à la LQ malgré l'utilisation d'une dose exagérée; les facteurs de concentration n'ont donc pas pu être déterminés avec fiabilité. Dans la 3e étude, on a obtenu des résidus quantifiables de tébuconazole dans le PAB de grain de blé, et on a fait état de facteurs de concentration pour les fractions transformées de farine, de son, de remoulage bis et de finots. D'après les résultats, il n'y a pas de concentration de résidus de tébuconazole dans les fractions transformées de farine et de son de blé.

N° de l'étude	107526 (5× BPA)		220287 (12× BPA)		98032* (4× BPA)	
Matrice de blé	Niveaux moyens de résidus (ppm)	Facteur de concentration	Niveaux moyens de résidus (ppm)	Facteur de concentration	Niveaux moyens de résidus (ppm)	Facteur de concentration
Grain (PAB)	< 0,05 (< LQ)	S.O.	< LQ**	S.O.	0.08	S.O.
Farine	NA car aucun résidu mesurable dans le PAB	Non calculé (échantillon non analysé)	< LQ**	Non calculé car aucun résidu mesurable dans le PAB	0.01 (farine brevetée)	0.13
					0,02 farine de qualité inférieure)	0.25
Son	idem	idem	< LQ**	idem	0.08	1
Remoulage bis	idem	idem	0.012	idem	0.2	2.5
Finots	idem	idem	< LQ**	idem	0.05	0.6
Germe	idem	idem	0.02	idem	NA	Non calculé
Fractions de grain aspirées	idem	idem	0.38	idem	Non transformés en cette denrée	Non calculés

N° de l'étude	107526 (5× BPA)		220287 (12× BPA)		98032* (4× BPA)	
Matrice de blé	Niveaux moyens de résidus (ppm)	Facteur de concentration	Niveaux moyens de résidus (ppm)	Facteur de concentration	Niveaux moyens de résidus (ppm)	Facteur de concentration

* La PC utilisée dans cette étude était le Folicur 1.2EC, le Folicur 3.6F ayant été employé dans les 2 autres études. En outre, on a utilisé un DAAR de 17 j, alors que les 2 autres études avaient des DAAR de 55 j (étude n° 220287) et 64 j (étude n° 107526).
** Inférieur à la LQ de 0,01 ppm

Alimentation du bétail

Le demandeur a soumis des études sur l'alimentation du bétail chez des vaches laitières et de la volaille. Dans l'étude sur l'alimentation des vaches laitières, on a administré par dragée du tébuconazole à 10 vaches Holstein (3 vaches/groupe) pendant une période de 28 j. Les doses équivalaient à 30, 90 et 300 ppm de tébuconazole dans l'alimentation. On a recueilli les échantillons de lait pendant la période de traitement. À la fin de la période d'essai, les vaches ont été sacrifiées et les tissus (foie, reins, muscles et gras) ainsi que le lait ont été analysés pour connaître les résidus totaux de tébuconazole et de métabolite HWG 2061. Dans l'étude portant sur la volaille, on a administré à des groupes de poules pondeuses (12 poules/groupe) des rations quotidiennes d'aliments enrichis de 2, 6 ou 20 ppm de tébuconazole pendant une période de 28 j. Après le sacrifice des poules, on a analysé les tissus et les œufs dans chaque groupe pour connaître les niveaux de résidus de tébuconazole et de métabolite HWG 2061.

Résidus de tébuconazole et d'hydroxy tébuconazole (HWG 2061) dans les tissus, le lait et les œufs après une période d'alimentation de 28 jours

VACHES

		Résidus (ppm)		
Bétail		Concentration dans les aliments (3 animaux/groupe de traitement)		
Matrice	Substance analysée	30 ppm	90 ppm	300 ppm
Lait	Tébuconazole	< 0,05, < 0,05, < 0,05	< 0,05, < 0,05, < 0,05	< 0,05, < 0,05, < 0,05
	Hydroxy tébuconazole	< 0,05, < 0,05, < 0,05	< 0,05, < 0,05, < 0,05	0,06, 0,10, 0,12
	Résidus combinés*	< 0,1, < 0,1, < 0,1	< 0,1, < 0,1, < 0,1	< 0,11, < 0,15, < 0,17
Gras	Tébuconazole	NA	NA	< 0,1, < 0,1, < 0,1
	Hydroxy tébuconazole	NA	NA	< 0,1, < 0,1, < 0,1
	Résidus combinés*	NA	NA	< 0,2, < 0,2, < 0,2
Muscle	Tébuconazole	NA	NA	< 0,1, < 0,1, < 0,1
	Hydroxy tébuconazole	NA	NA	< 0,1, < 0,1, < 0,1
	Résidus combinés*	NA	NA	< 0,2, < 0,2, < 0,2
Foie	Tébuconazole	< 0,1, < 0,1, < 0,1	0,2, 0,1, 0,2	0,4, 0,8, 0,7
	Hydroxy tébuconazole	0,1, < 0,1, < 0,1	0,6, 0,4, 0,6	1,9, 1,5, 1,3
	Résidus combinés*	< 0,2, < 0,2, < 0,2	0,8, 0,5, 0,8	2,3, 2,3, 2,0
Reins	Tébuconazole	< 0,1, < 0,1, < 0,1	< 0,1, < 0,1, < 0,1	< 0,1, < 0,1, < 0,1

	Hydroxy tébuconazole	< 0,1, < 0,1, < 0,1	0,7, 0,9, 0,6	1,2, 2,2, 1,5
	Résidus combinés*	< 0,2, < 0,2, < 0,2	< 0,8, < 1,0, < 0,7	< 1,3, < 2,3, < 1,6

VOLAILLE				
		Résidus (ppm)		
Volaille		Concentration dans les aliments		
Matrice	Substance analysée	2 ppm	6 ppm	20 ppm
Œuf	Résidus combinés*	NA	NA	< 0,1
Gras	Résidus combinés*	NA	NA	< 0,1
Muscle	Résidus combinés*	NA	NA	< 0,1
Foie	Résidus combinés*	NA	< 0,1	0,2
Peau	Résidus combinés*	NA	NA	< 0,1

* Résidus combinés = résidus combinés de tébuconazole et d'hydroxy tébuconazole.
NA = Non analysé car aucun résidu mesurable dans les tissus ne correspondaient à la concentration suivante plus élevée.

Stabilité à l'entreposage

MATRICES VÉGÉTALES
Stabilité du tébuconazole dans des matrices de blé entreposées au congélateur

Matrice de blé	Entreposage dans le cadre de ces essais		Entreposage maximum actuel	
	Durée (mois)	Température (°C)	Durée (mois)	Température (°C)
Grain	63	-20	39	-15 à -20
Paille	63	-20	39,6	-15 à -20
Fourrage	63	-20	12,6	-15 à -20
Foin	NT	NT	35,7	-15 à -20
Farine	24	-20	5,2	-15
Son	24	-20	5,2	-15
Remoulage bis	NT	NT	5,3	-15
Finots	NT	NT	5,3	-15
Germe	NT	NT	5,1	-15
Fractions de grain aspirées	NT	NT	2	-15

NT = Non testé. Bien qu'aucune donnée ne démontre la stabilité à ''entreposage en congélateur du tébuconazole dans le foin de blé et les denrées transformées (remoulage bis, finots, germe, fractions de grains aspirées), le comportement des résidus de tébuconazole dans ces matrices devrait être semblable à celui constaté dans le grain, la paille et le fourrage ainsi que dans les denrées transformées de farine et de son, dans des conditions d'entreposage similaires au congélateur.

MATRICES ANIMALES **Stabilité du tébuconazole dans des matrices animales entreposées au congélateur**					
Matrice animale		Entreposage démontré		Entreposage maximum actuel	
		Durée (mois)	Température (°C)	Durée (mois)	Température (°C)
Tébuconazole					
Bovin	Lait	12	-20	5,5	-24
	Foie	5,5	-24	5,5	-24
	Reins	5,5	-24	5,5	-24
	Muscle	5,5	-24	5,5	-24
	Gras	5,5	-24	5,5	-24
Volaille	Œuf	12	-20	5,3	-24
	Foie	6	-10	5,3	-24
	Reins	6	-10	NT	NT
	Muscle	12	-10	5,3	-24
	Gras	12	-10	5,3	-24
	Peau	5,3	-24	5,3	-24
Hydroxy tébuconazole					
Bovin	Lait	12	-20	5,5	-24
	Foie	5,5	-24	5,5	-24
	Reins	5,5	-24	5,5	-24
	Muscle	5,5	-24	5,5	-24
	Gras	5,5	-24	5,5	-24
Volaille	Œuf	12	-20	5,3	-24
	Foie	6	-10	5,3	-24
	Reins	6	-10	NT	NT
	Muscle	12	-10	5,3	-24
	Gras	12	-10	5,3	-24
	Peau	5,3	-24	5,3	-24
NT = Non testé. Ce type de tissu n'a pas été recueilli pour analyse dans l'étude sur l'alimentation de la volaille.					

Tableau 2 Vue d'ensemble des études sur le métabolisme et des évaluations des risques

Études chez les végétaux	
RP pour la vérification réglementaire et l'évaluation des risques **Blé**	**Tébuconazole** **(±)-α-[2-(4-chlorophényl)éthyl]-α-(1,1-diméthyléthyl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-éthanol**
Cultures de rotation	**Tébuconazole** **(±)-α-[2-(4-chlorophényl)éthyl]-α-(1,1-diméthyléthyl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-éthanol**
Profil métabolique dans le blé	Le tébuconazole est le métabolite majeur (56 à 99 % des RRT) observé dans le feuillage de blé, ce qui indique qu'il y a peu ou aucun métabolisme du tébuconazole dans le feuillage de cette plante. À l'opposé, les grains de blé contiennent de petites quantités de tébuconazole (6 % des RRT), ce qui indique qu'il y a eu métabolisme intense du composé d'origine. Les principaux métabolites produits dans le grain, récolté 50 j après l'application de tébuconazole, sont la triazolylalanine (80 % des RRT) et l'acide triazolylacétique (13 % des RRT), démontrant ainsi le clivage de la molécule parent et libération du noyau triazole avec modification ultérieure pour former la triazolylalanine et l'acide triazolylacétique. La triazolylalanine est le principal résidu (80 % des RRT) retrouvé dans les grains. Il importe de souligner que la triazolylalanine, qui est dérivée du noyau de triazole libéré lors du clivage de la molécule d'origine, n'est pas spécifique au tébuconazole et est commune aux fongicides appartenant à la famille des triazoles, et que ce composé a une homologation distincte au Canada et une LMR de 2 ppm.
Études chez les animaux	
RP pour la vérification réglementaire et l'évaluation des risques	**Tébuconazole** **(±)-α-[2-(4-chlorophényl)éthyl]-α-(1,1-diméthyléthyl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-éthanol** **Hydroxy tébuconazole (HWG 2061)** **5-(4-chlorophényl)-2,2-diméthyl-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-1,3-pentanediol**
Profil métabolique chez les animaux	La voie métabolique globale du tébuconazole est semblable chez la chèvre et la poule. Elle passe par l'oxydation du tébuconazole en groupe t-butyle pour former l'hydroxy tébuconazole qui est ensuite soit conjugué (avec un acide glucuronique ou un sulfate) ou oxydé davantage (chez la poule) pour former l'acide de tébuconazole (HWG 2443). La conjugaison du HWG 2443 avec l'acide glucuronique pour former le tébuconazole acide glucuronide est observée chez la poule. Le clivage du tébuconazole pour former un triazole libre est aussi constaté, mais cela constitue une voie métabolique mineure. On constate des voies métaboliques similaires chez le rat, soit l'oxydation du tébuconazole en HWG 2061 suivie par la conjugaison (avec l'acide glucuronique ou un sulfate) ou par une oxydation additionnelle en HWG 2443. C'est là la principale voie métabolique observée chez les rats. Le clivage du tébuconazole pour former un triazole est constaté lui aussi, mais il s'agit d'une voie métabolique mineure.
Résidu liposoluble	Tébuconazole, hydroxy tébuconazole glucuronide (ECW 4393 2/2)

RISQUES ALIMENTAIRES (eau et aliments)			
Risque alimentaire non cancérigène chronique **DJA = 0,003 mg/kg p.c.** **CPE (niveau 2) = 0,0018 ppm**	**POPULATION**	**RISQUE ESTIMATIF (% de DJA)**	
		Aliments (estimation améliorée)	**Aliments + CPE (estimation améliorée)**
	Nourrissons < 1an	2.5	6.6
	Enfants de 1 à 2 ans	4.9	6.8
	Enfants de 3 à 5 ans	3.9	5.7
	Enfants de 6 à 12 ans	2.3	3.5
	Jeunes de 13 à 19 ans	1.1	2
	Adultes de 20 à 49 ans	1.4	2.5
	Adultes de 50 ans et plus	1.5	2.7
	Femmes de 13 à 49 ans	1.3	2.5
	Ensemble de la population	1.7	3
Analyse de l'exposition alimentaire aiguë (95e percentile) **DARf = 0,003 mg/kg p.c.** **CPE (niveau 2) = 0,0018 ppm**	**POPULATION**	**RISQUE ESTIMATIF (% de la DARf)**	
	Femmes de 13 et plus	**Aliments (estimation améliorée)**	**Aliments + CPE (estimation améliorée)**
	Femmes enceintes/non allaitantes	4.85	6.15
	Femmes allaitantes	6.66	7.84
Évaluation des risques cancérigènes **Q_1^* = 0,00589 (mg/kg p.c./j)$^{-1}$** **CPE (niveau 2) = 0,0018 ppm**	**POPULATION**	**RISQUE ESTIMATIF**	
		Aliments (estimation améliorée)	**Aliments + CPE (estimation améliorée)**
	Nourrissons < 1 an	$4,39 \times 10^{-7}$	$1,17 \times 10^{-6}$
	Enfants de 1 à 2 ans	$8,67 \times 10^{-7}$	$1,20 \times 10^{-6}$
	Enfants de 3 à 5 ans	$6,92 \times 10^{-7}$	$1,00 \times 10^{-6}$
	Enfants de 6 à 12 ans	$4,02 \times 10^{-7}$	$6,17 \times 10^{-7}$
	Jeunes de 13 à 19 ans	$1,95 \times 10^{-7}$	$3,57 \times 10^{-7}$
	Adultes de 20 à 49 ans	$2,41 \times 10^{-7}$	$4,50 \times 10^{-7}$
	Adultes de 50 ans et plus	$2,58 \times 10^{-7}$	$4,77 \times 10^{-7}$
	Femmes de 13 à 49 ans	$2,31 \times 10^{-7}$	$4,38 \times 10^{-7}$
	Ensemble de la population	$3,01 \times 10^{-7}$	$5,25 \times 10^{-7}$

Annexe IV Évaluation environnementale

Tableau 1 Propriétés physico-chimiques de la matière active pertinentes pour l'environnement

Propriété	Valeur	Commentaires
Solubilité dans l'eau	36 mg/L à 20 °C	Soluble dans l'eau; potentiel de lessivage et de ruissellement
Pression de vapeur	$1,3 \times 10^{-6}$ Pa; $1,275 \times 10^{-8}$ mm Hg	Non volatil
Constante de la loi d'Henry	$1,434 \times 10^{-10}$ atm.m^3/mole	Non volatil à partir des plans d'eau ou des surfaces humides
log K_{ow}	3.7	Potentiel de bioconcentration et de bioaccumulation
pK_a	Ne se dissocie pas	Pas de fonction dissociable
Absorption UV–visible	λ_{max} à 220 et pas d'absorption à $\lambda > 300$ nm	Faible potentiel de phototransformation

Tableau 2 Devenir et comportement en milieu terrestre

Propriété	Substance analysée	Valeur	Commentaires
Transformation abiotique			
Hydrolyse	Tébuconazole	Stable à pH 5, 7 et 9	Pas une voie de transformation dans l'environnement
Phototransformation sur le sol	Tébuconazole	TD_{50} =191 j	Pas une voie de transformation importante dans l'environnement
Phototransformation dans l'eau	Tébuconazole	TD_{50} = 590 j	Pas une voie de transformation importante dans l'environnement
Biotransformation			
Biotransformation dans un sol aérobie	Tébuconazole	TD_{50} = 770 j	Persistant dans le sol[a]
Biotransformation dans un sol anaérobie	Tébuconazole	> 1 an (d'après les résultats obtenus dans le sol aérobie, l'eau aérobie et l'eau anaérobie)	Persistant dans le sol[a]
Biotransformation dans l'eau aérobie	Tébuconazole	TD_{50} = 1 386 j	Persistant dans l'eau aérobie[b]
Biotransformation dans l'eau anaérobie	Tébuconazole	TD_{50} = 866 j	Persistant dans l'eau anaérobie[b]
Mobilité			

Propriété	Substance analysée	Valeur	Commentaires
Adsorption et désorption dans le sol	Tébuconazole	$K_{oc\text{-}ads}$ 462 - 1 251	Mobilité faible à modérée
	Triazole (produit de transformation)	$K_{oc\text{-}ads}$ = 21,1 - 126,7	Mobilité élevée à très élevée
Lessivage dans le sol (CCM)	Tébuconazole	Valeurs de références de 0,09 - 0,22	Faible potentiel de mobilité dans le sol
Lessivage dans le sol (colonne de sol âgé)	Tébuconazole	Moins de 1 % de la radioactivité lessivée à travers la colonne (44,5 cm de long), et la majeure partie de la radioactivité récupérée identifiée comme étant le tébuconazole. Les autres composés radioactifs extraits comptaient pour moins de 10 % de la radioactivité totale récupérée.	Faible potentiel de mobilité dans le sol
Études au champ			
Étude canadienne de dissipation au champ			Étude aux champs de plusieurs années en cours

[a] D'après la classification de Goring et coll. (1975)
[b] D'après le schéma de classification de McEwen et Stephenson (1979)

Tableau 3 Devenir et comportement en milieu aquatique

Propriété	Substance analysée	Valeur	Commentaires
Transformation abiotique			
Hydrolyse	Tébuconazole	Stable à l'hydrolyse à pH 5, 7 et 9	Pas une voie de transformation dans l'environnement
Phototransformation dans l'eau	Tébuconazole	TD_{50} = 590 j	Pas une voie de transformation dans l'environnement
Biotransformation			

Propriété	Substance analysée	Valeur	Commentaires
Biotransformation dans les systèmes aquatiques aérobies et anaérobies	Tébuconazole	aérobie TD_{50} = 1 386 j anaérobie TD_{50} = 866 j	Le tébuconazole passe rapidement dans les sédiments, où il est persistant. Persistant dans les systèmes eau/sédiments. Pas de produits de transformation majeurs.

Tableau 4 Principales données de modélisation sur les eaux souterraines et les eaux de surface utilisées dans l'évaluation de niveau 1 du tébuconazole

Type de donnée	Paramètre	Valeur
Renseignements du demandeur	Culture à traiter	blé
	Dose maximale permise par année (kg m.a./ha)	0.126
	Dose maximale pour chaque traitement (kg m.a./ha)	0.126
	Nombre maximum de traitements par année	1
	Intervalle minimum entre les traitements (j)	S.O.
	Méthode d'application	au sol ou aérienne
Caractéristiques du devenir dans l'environnement	Demi-vie par hydrolyse à pH 7 (j)	stable
	Demie-vie par photolyse dans l'eau (j)	590
	Adsorption K_{oc} (ml/g)	462 (plus petite valeur)
	Demi-vie de biotransformation en sol aérobie (j)	stable
	Demi-vie de biotransformation en milieu aquatique aérobie (j)	stable
	Demi-vie de biotransformation en milieu aquatique anaérobie (j)	866

Tableau 5 Concentrations estimatives de tébuconazole (niveau 1) dans les sources potentielles d'eau potable

Eaux souterraines (µg m.a./L)		Eaux de surface (µg m.a./L)			
		Réservoir		Mare-réservoir	
Aiguë[1]	Chronique[2]	Aiguë[3]	Chronique[4]	Aiguë[3]	Chronique[4]
40.2	40.1	6.6	2	154.8	153

1 90e percentile des concentrations moyennes journalières
2 90e percentile des concentrations moyennes annuelles
3 90e percentile des concentrations maximales (pics) annuelles
4 90e percentile des concentrations moyennes annuelles

Tableau 6 Principales données de modélisation sur les eaux souterraines et les eaux de surface utilisées dans l'évaluation du tébuconazole de niveau 2

Type de donnée	Paramètre	Valeur
Renseignements sur l'application	Culture à traiter	blé
	Dose maximale d'application permise par année (kg m.a./ha)	0.126
	Dose maximale par application (kg m.a./ha)	0.126
	Nombre maximum d'applications par année	1
	Intervalle minimum entre deux applications (j)	S.O.
	Méthode d'application	terrestre ou aérienne
Caractéristiques du devenir dans l'environnement	Demi-vie par hydrolyse à pH 7 (j)	stable
	Demi-vie par photolyse dans l'eau (j)	590
	Adsorption K_{oc} (ml/g)	936 (moyenne de 6 valeurs)
	Demi-vie de biotransformation en sol aérobie (j)	770 (calculée)
	Demi-vie de biotransformation en milieu aquatique aérobie (j)	1 386 (calculée)
	Demi-vie de biotransformation en milieu aquatique anaérobie (j)	866

Tableau 7 CPE de niveau 2 pour le tébuconazole dans les sources potentielles d'eau potable

Eaux souterraines (µg m.a./L)		Eaux de surface (µg m.a./L)			
		Réservoir		Mare-réservoir	
Aiguë[1]	Chronique[2]	Aiguë[3]	Chronique[4]	Aiguë[3]	Chronique[4]
9.1	9.1	NC	NC	24.5	23.3

1 90e percentile des concentrations moyennes journalières
2 90e percentile des concentrations moyennes annuelles
3 90e percentile des concentrations maximales (pics) annuelles
4 90e percentile des concentrations moyennes annuelles

NC : Les CPE de niveau 2 n'ont pas été calculées pour le scénario du réservoir car les CPE de niveau 1 pour les réservoirs étaient inférieures à celles de la mare-réservoir.

Tableau 8 CPE de niveau 2 pour le tébuconazole dans l'eau potable (blé 126 g m.a./ha)

	Eaux de surface (µg m.a./L)[1]			
	Réservoir		Mare-réservoir	
Scénario	Aiguë[2]	Chronique[3]	Aiguë[2]	Chronique[3]
MB – chaque année	3.05	2.12	24.5	23.3
MB – 2 ans sur 3	2.16	1.51	16.96	16.09
MB – 1 an sur 2	1.69	1.14	12.86	12.25
MB – 1 an sur 3	1.29	0.82	8.4	7.89
ON – chaque année	1.49	1.11	S.O.[4]	
ON – 2 ans sur 3	1.18	0.88		
ON – 1 an sur 2	1.12	0.58		
ON – 1 an sur 3	0.95	0.48		
QC – chaque année	3.83	2.08	S.O.[4]	
QC – 2 ans sur 3	3.56	1.8		
QC – 1 an sur 2	3.08	1.23		
QC – 1 an sur 3	2.88	1.07		
SK – chaque année	4.21	2.46	10.03	9.54
SK – 2 ans sur 3	1.88	1.65	6.51	6.29
SK – 1an sur 2	1.32	1.03	4.97	4.74
SK – 1 an sur 3	1.06	0.74	3.58	3.39

[1] Les niveaux signalés sont ceux correspondant à la dose ayant produit les plus fortes CPE.
[2] 90e percentile des concentrations maximales (pics) annuelles
[3] 90e percentile des concentrations moyennes annuelles
[4] La mare-réservoir n'est pas pertinente pour ce scénario géographique
MB = Manitoba; ON = Ontario; QC = Québec; SK = Sakatchewan

Tableau 9 CPE maximale dans la végétation et chez les insectes après une pulvérisation hors cible directe

Matrice	CPE (mg m.a./kg p.f.)[a]	Rapport p.f./p.s.	CPE (mg m.a./kg p.s.)
Graminées courtes	27	3,3[b]	89
Feuilles et légumes-feuilles	14	11[b]	155
Graminées longues	12	4,4[b]	54
Cultures fourragères	15	5,4[b]	82
Petits insectes	7	3,8[c]	25
Gousses ou capsules et graines	1	3,9[c]	5
Gros insectes	1	3,8[c]	4
Grains et graines	1	3,8[c]	4

Matrice	CPE (mg m.a./kg p.f.)[a]	Rapport p.f./p.s.	CPE (mg m.a./kg p.s.)
Fruits	1.7	7,6[c]	13

[a] D'après les corrélations de Hoerger et Kenaga (1972) et Kenaga (1973), modifiées selon Fletcher et coll. (1994).

[b] Rapports poids frais/poids sec selon Harris (1975).

[c] Rapports poids frais/poids sec selon Spector (1956).

Tableau 10 CPE maximale dans le régime alimentaire des oiseaux et des mammifères

Organisme	Matrice	CPE (mg m.a./kg p.s. d'aliments)
Colin de Virginie	30 % petits insectes 15 % cultures fourragères 55 % grains	22.06
Canard colvert	30 % gros insectes 70 % grains	4.26
Rat	70 % graminées courtes 20 % grains/graines 10 % gros insectes	63.57
Souris	25 % graminées courtes 50 % grains/graines 25 % feuilles et légumes-feuilles	63.18
Lapin	25 % graminées courtes 25 % feuilles et légumes-feuilles 25 % graminées longues 25 % cultures fourragères	95.05

Tableau 11 Effets sur les organismes terrestres

Organisme	Exposition	Substance à analyser	Valeur de référence	Degré de toxicité[a]
Invertébrés				
Lombric	Aiguë	Tébuconazole	CL_{50} = 1 381 mg m.a./kg sol CSEO = 178 mg m.a./kg sol	S.O.
Abeille	Orale	Tébuconazole	CSEO = 0,6 µg m.a./abeille[b]	S.O.
	Contact	Tébuconazole	DL_{50} = 176 µg m.a./abeille	Relativement non toxique
Oiseaux				
Colin de Virginie	Aiguë orale	Tébuconazole	DL_{50} > 1 200 mg/kg (♂) DL_{50} > 1 555 mg/kg (♀) CSEO 432 mg/kg p.c.	Légèrement toxique

Organisme	Exposition	Substance à analyser	Valeur de référence	Degré de toxicité[a]
	Alimentaire	Tébuconazole	CL_{50} > 5 000 mg m.a./kg régime	Pratiquement non toxique
Canard colvert	Aiguë			Aucune donnée
	Alimentaire	Tébuconazole	CL_{50} > 4 816 mg m.a./kg CSEO < 4 816 mg m.a./kg	Légèrement toxique
	Reproduction	Tébuconazole	CSEO = 75,8 mg/kg	S.O.
Mammifères				
Rat	Aiguë voie orale	Tébuconazole	DL_{50} = 2 850 mg/kg p.c.	Pratiquement non toxique
	Reproduction	Tébuconazole	CSEO = 18,4 mg/kg	S.O.
		Formulation (Folicur 432F)	DL_{50} = 3 743 mg/kg p.c.	Pratiquement non toxique
	Aiguë, voie cutanée	Tébuconazole	DL_{50} >5 000 mg/kg p.c.	Faible toxicité cutanée
		Formulation (Folicur 3.6F)	DL_{50} > 2 011 mg/kg p.c.	Faible toxicité cutanée
	Aiguë, inhalation	Tébuconazole	CL_{50} aérosol > 0,371 mg/L CL_{50} poudre > 5,093 mg/L	Faible toxicité aiguë
		Formulation (Folicur 432F)	CL_{50} > 2,51 mg/L	Faible toxicité aiguë
	Neurotoxicité aiguë	Tébuconazole	**Neurotoxicité :** DSEO = 100 mg/kg p.c.	S.O.
	Alimentaire à court terme (3 semaines à 3 mois)	Tébuconazole	DSEO = 30 mg/kg p.c./j (étude de 3 semaines chez le rat) DSEO = 7,5 et 9,4 mg/kg p.c./j, ♂/♀ (étude de 3 mois chez le rat)	S.O.
	Inhalation, court terme	Tébuconazole	DSEO = 0,156 mg/L/j	S.O.
	Neurotoxicité subchronique	Tébuconazole	**Toxicité systémique :** DSEO = 400 ppm (29,1 et 34 mg/kg p.c./j pour les ♂ et les ♀, respectivement) **Neurotoxicité :** DSEO = 1 600 ppm (107 et 122 mg/kg p.c./j pour les ♂ et ♀ respectivement)	Aucun effet lié au traitement observé

Organisme	Exposition	Substance à analyser	Valeur de référence	Degré de toxicité[a]
	Chronique (alimentaire, 2 ans)	Tébuconazole	DSEO = 100 ppm (4,7 et 6,5 mg/kg p.c./j pour les ♂ et les ♀, respectivement)	S.O.
	Reproduction	Tébuconazole	DSEO = 300 ppm (24,4 et 30,9 mg/kg p.c./j pour les ♂ et les ♀, respectivement)	S.O.
	Neurotoxicité sur le plan du développement	Tébuconazole	**Toxicité systémique :** DSEO = 300 ppm (22 mg/kg p.c./j) **Toxicité sur le plan du développement :** DSEO = 300 ppm (22 mg/kg p.c./j) **Neurotoxicité :** DSEO = 1 000 ppm (65 mg/kg p.c./j)	Aucun effet neurotoxique lié au traitement observé
Souris	Aiguë orale	Tébuconazole	DL_{50} = 4 000 mg/kg p.c.	Pratiquement non toxique
	Chronique (alimentaire, 21 mois)	Tébuconazole	DSEO = 60 ppm (18,2 et 26,1 mg/kg p.c./j pour les ♂ et les ♀, respectivement)	S.O.
	Reproduction, étude alimentaire	Tébuconazole	**Effets systémiques maternels :** DSEO = 10 mg/kg p.c./j **Effets sur le développement :** DSEO = 3 mg/kg p.c./j	Indique un potentiel tératogène et une sensibilité fœtale accrue
Lapin	Étude cutanée à court terme (3 semaines)	Tébuconazole	DSEO = 1 000 mg/kg p.c./j	Aucun constat d'effet nocif lié au traitement
	Reproduction	Tébuconazole	**Effets systémiques maternels :** DSEO = 30 mg/kg p.c./j **Effets sur le développement :** DSEO = 10 mg/kg p.c./j	Indique un potentiel tératogène et une sensibilité fœtale accrue
Plantes vasculaires				
Plante vasculaire	Émergence des semis (niveau 2)	Fongicide foliaire Folicur 432F	CSEO = 57 (hauteur des semis de tomate) CE_{25} = 102 g m.a./ha (poids du plant de tomate)	Étude considérée comme supplémentaire

Organisme	Exposition	Substance à analyser	Valeur de référence	Degré de toxicité[a]
	Vigueur végétative (niveau 1)	Fongicide foliaire Folicur 432F	CSEO = 453 g m.a./ha[b] CE_{25} > 453 g m.a./ha	Pas d'effet nocif observé dans l'essai de vigueur végétative pour toutes les cultures à l'essai. Étude considérée comme supplémentaire

[a] Classification d'Atkins et coll. (1981) pour les abeilles et classification de l'EPA pour les autres organismes.

[b] Pas d'effets observés à la plus forte dose testée.

Tableau 12 Effets sur les organismes aquatiques

Organisme	Exposition	Substance à analyser	Valeur de référence	Degré de toxicité[a]
Espèces d'eau douce				
Daphnia magna	Aiguë	Tébuconazole	CSEO = 0,74 mg m.a./L	S.O.
	Chronique	Tébuconazole	CE_{50} = 0,33 mg m.a./L CSEO = 0,12 mg m.a./L	S.O.
Truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*)	Aiguë	Tébuconazole	CL_{50} = 4,4 mg m.a./L CSEO =1,5 mg m.a./L	Modérément toxique
	Chronique (premiers stades de vie)	Tébuconazole	CSEO =12 µg m.a./L	S.O.
Crapet arlequin (*Lepomis macrochirus*)	Aiguë	Tébuconazole	CL_{50} = 5,7 mg m.a./L CSEO <1,4 mg m.a./L	Modérément toxique
Algue verte d'eau douce (*Scenedesmus subspicatus*)	Aiguë	Tébuconazole	D'après la biomasse : CE_{50} = 1,64 mg m.a./L CSEO (biomasse) = 0,32 mg m.a./L D'après le taux de croissance : CE_{50} = 4,01 mg m.a./L CSEO = 1,0 mg m.a./L	S.O.
Algue verte d'eau douce (*Selenastrum capricornutum*)	Aiguë	Tébuconazole	CSEO =2,46 mg m.a./L CE_{25} = 1,96 mg m.a./L CE_{50} = 2,83 mg m.a./L	S.O.

Organisme	Exposition	Substance à analyser	Valeur de référence	Degré de toxicité[a]
Plante vasculaire (*Lemna gibba* G3)	Dissous	Tébuconazole	D'après le nombre de frondes : CSEO = 62,3 µg m.a./L CE_{25} = 91,2 µg m.a./L CE_{50} = 144,4 µg m.a./L; D'après la biomasse : CSEO = 62,3 µg m.a./L CE_{25} = 96,7 µg m.a./L CE_{50} = 179,8 µg m.a./L	S.O.
Espèces marines				
Crustacé (mysis) (*Mysidopsis bahia*)	Aiguë	Tébuconazole	CL_{50} = 0,45 mg m.a./L CSEO < 0,30 mg m.a./L	Très toxique
Mollusque (huître) (*Crassostrea virginica*)	Aiguë	Tébuconazole	CL_{50} = 3,0 mg m.a./L CSEO = 1,7 mg m.a./L	Modérément toxique
Mené tête-de-mouton (*Cyprinodon variegatus*)	Chronique	Tébuconazole	Les $CSEO_{F0}$, d'après les effets nocifs sur la longueur et la reproduction = respectivement 43,6 et 96,7µg m.a./L. CL_{50} de la F_1 > 97,8 µg m.a./L Les $CSEO_{F1}$, d'après la mortalité et les effets nocifs sur le taux d'éclosion = 97,8 et 97,8 µg m.a./L.	S.O.

[a] Classification de l'EPA, le cas échéant.

Tableau 13 Schéma de classification du risque environnemental

Quotient de risque	Degré de risque
< 0,1	Négligeable
≥ 0,1 - 1	Faible
≥ 1 - 10	Modéré
≥ 10 - 100	Élevé
≥ 100 - 1 000	Très élevé
≥ 1 000	Extrêmement élevé

Tableau 14 Risques pour les organismes terrestres

Organisme	Exposition	Valeur de référence	CPE	QR	Risque
Invertébrés					
Lombric	Aiguë	CSEO = 178 mg m.a./kg sol	0,056 mg m.a./kg sol	0.000315	Négligeable
Abeille	Contact	DL_{50} = 176 µg m.a./abeille équivalant à 197,12 kg m.a./ha	0,126 kg/ha	0.00063	Négligeable
Oiseaux					
Colin de Virginie	Aiguë orale	CSEO = 432 mg m.a./kg	22,06 mg m.a./kg p.s. d'aliments	219 j d'alimentation pour atteindre la DSEO	Négligeable
	Alimentaire	CSEO < 325 mg m.a./kg d'aliments	22,06 mg m.a./kg p.s. d'aliments	0.0679	Négligeable
	Reproduction	CSEO =18,4 mg m.a./kg d'aliments	22,06 mg m.a./kg p.s. d'aliments	1.2	Modéré
Canard colvert	Alimentaire	CSEO > 4 816 mg m.a./kg d'aliments	4,26 mg m.a./kg p.s. d'aliments	0.000885	Négligeable
	Reproduction	CSEO = 75,8 mg m.a./kg d'aliments	4,26 mg m.a./kg p.s. d'aliments	0.0562	Négligeable
Mammifères					
Rat	Aiguë orale	DL_{50} = 2 850 mg/kg p.c. DSEO =1/10 DL_{50} = 285 mg/kg p.c.	63,57 mg/kg p. s. d'aliments	26,2 j d'alimentation avant d'atteindre la DSEO	Négligeable
	Neurotoxicité aiguë	DSEO = 100 mg/kg p.c.	63,57 mg/kg p.s. d'aliments	9,2 j d'alimentation avant d'atteindre la DSEO	Négligeable
	Alimentaire à court terme	DSEO = 7,5 mg/kg p.c./j	63,57 mg/kg p.s. d'aliments	8.5	Modéré
Souris	Aiguë orale	DL_{50} = 4 000 mg/kg p.c. DSEO = 1/10 DL_{50} = 400 mg/kg p.c.	63,18 mg/kg p.s. d'aliments	35 j d'alimentation avant d'atteindre la DSEO	Négligeable
	Reproduction	DSEO = 3 mg/kg p.c.	63,18 mg/kg p.s. d'aliments	21.1	Élevé

Organisme	Exposition	Valeur de référence	CPE	QR	Risque
Plantes vasculaires					
Plantes terrestres	Émergence des pousses	CE_{25} = 102 g m.a./ha	126 g m.a./ha	1.2	Modéré
	Vigueur végétative	CSEO > 453 g m.a./ha	126 g m.a./ha	Aucun effet toxique	Négligeable

Tableau 15 Risques pour les organismes aquatiques

Organisme	Exposition	Valeur de référence	CPE	QR	Risque
Espèces d'eau douce					
D. magna	Aiguë	CSEO = 0,74 mg/L	0,042 mg m.a./L	0.057	Négligeable
	Chronique	CSEO = 0,12 mg/L	0,042 mg m.a./L	0.35	Faible
Truite arc-en-ciel	Aiguë	CSEO = 1,5 mg/L	0,042 mg m.a./L	0.028	Négligeable
	Chronique	CSEO = 0,012 mg/L	0,042 mg m.a./L	3.5	Modéré
Crapet arlequin	Aiguë	CSEO = 1,4 mg/L	0,042 mg m.a./L	0.03	Négligeable
Algue d'eau douce (*S. subspicatus*)	Aiguë	**Biomasse :** CSEO = 0,32 mg/L	0,042 mg m.a./L	0.131	Faible
		Taux de croissance : CSEO = 1 mg/L	0,042 mg m.a./L	0.042	Négligeable
Algue d'eau douce (*S. capricornutum*)	Aiguë	**Densité cellulaire :** CSEO = 2,46 mg/L	0,042 mg m.a./L	0.017	Négligeable
Plante vasculaire (*L. gibba*)	Aiguë	**Nombre de frondes :** CSEO = 0,0623 mg/L	0,042 mg m.a./L	0.674	Faible
	Aiguë	**Biomasse :** CSEO = 0,0623 mg/L	0,042 mg m.a./L	0.674	Faible
Espèces marines					
Crustacé (mysis)	Aiguë	CSEO = 0,3 mg/L	0,042 mg m.a/L	0.14	Faible
Mollusque (huître)	Aiguë	CSEO = 1,7 mg/L	0,042 mg m.a./L	0.025	Négligeable
Mené tête-de-mouton	Chronique (cycle de vie)	CSEO = 0,0436 mg/L	0,042 mg m.a./L	0.963	Faible

Tableau 16 Méthodes d'analyse des résidus dans l'environnement

Matrice	N° de la méthode	Substance à analyser	Méthode	Niveau d'enrichissement (mg/kg)	% moyen de récupération ± écart-type	LQ (mg/kg)
Sol	Rapport 107704	Tébuconazole	Pulvérisation électrostatique CLHP-SM/SM	1010	99,5 ± 4,2 (n = 5) 95,5 ± 1,1 (n = 5)	0.01
Gazon	Rapport 107704	Tébuconazole	Pulvérisation électrostatique CLHP-SM/SM	1010	106,9 ± 2,8 (n = 5) 94,8 ± 1,0 (n = 5)	0.01
Sédiment	Rapport 103802	Tébuconazole	CG (détecteur azote-phosphore)	0,05 0,10 0,20 0,50 1,0	75,0 (n = 3) 112,5 (n = 1) 104,1 (n = 4) 95,6 (n = 4) 96,0 (n = 1)	0.05
Eau	Rapports 94295 et 101341	Tébuconazole	CG/TSD (azote-phosphore)	0.005	94 - 102	0,005 la plus faible concentration détectée
Matrice végétale : blé/orge/ avoine, seigle, arachides, bananes et raisin blé, orge et avoine	Rapports 94295 101341	Tébuconazole	CPG-TSD (azote-phosphore) CPG-détecteur azote-phosphore	0,05 - 5,0 Non signalé dans l'examen	90 - 103 Non signalé dans l'examen	0,05 (la plus faible concentration mesurée) 10,1 - 0,02
Matrice animale : crapet arlequin juvénile* tissus de bovin et de volaille	Rapports 98037* 101316	Tébuconazole	CLHP et analyse par spectre de masse (SM/GS) CPG et CG-SM	 Non signalé dans l'examen	 Non signalé dans l'examen	Non fournie* 0,1

* Cette méthode était inacceptable car on a utilisé du C^{14} et les niveaux initiaux d'enrichissement n'ont pas été signalés (les tissus de poisson provenaient d'une étude de bioconcentration, et les niveaux initiaux d'enrichissement n'étaient pas indiqués).

Références

Atkins, E.L., D. Kellum et K.W. Atkins. 1981. *Reducing pesticide hazards to honey bees: mortality prediction techniques and integrated management techniques*. University of California, Division of Agricultural Sciences, Leaflet 2883. 23 p.

Bailey, K.L. et coll. 2003. *Disease of Field Crops in Canada*. The Canadian Phytopathological Society. 304 p.

Dilantha Fernando, W.G. 2001. Biological Control of Fusarium Head Blight of Wheat and Barley. *In* : Procedures Second Canadian Workshop on Fusarium Head Blight, 3-5 novembre 2001. Ottawa, Ontario.

Dilantha Fernando, W.G. 2003. Biological control methods to manage fusarium head blight disease of wheat: is it a short or long term solution to the problem? *In* : Procedures Third Canadian Workshop on Fusarium Head Blight, 9-12 décembre 2003. p.106.

Environmental Protection Agency. 1985a. *Hazard Evaluation Division, Standard Evaluation Procedure: Avian single-dose oral LD_{50}*. EPA 540/9-85-001. Office of Pesticides Programs, Washington, D.C.

Environmental Protection Agency. 1985b. *Hazard Evaluation Division, Standard Evaluation Procedure: Avian dietary LC_{50} test*. EPA 540/9-85-008. Office of Pesticides Programs, Washington, D.C.

Environmental Protection Agency. 1985c. *Hazard Evaluation Division, Standard Evaluation Procedure: Wild mammal toxicity test*. EPA 540/9-85-004. Office of Pesticides Programs, Washington, D.C.

Environmental Protection Agency. 1985d. *Hazard Evaluation Division, Standard Evaluation Procedure: Acute Toxicity test for freshwater fish*. EPA 540/9-85-006. Office of Pesticides Programs, Washington, D.C.

Environmental Protection Agency. 1985e. *Hazard Evaluation Division, Standard Evaluation Procedure: Acute toxicity test for estuarine and marine organisms (shrimp 96-hour acute toxicity test)*. EPA-540/9-85-010. Office of Pesticides Programs, Washington, D.C.

Environmental Protection Agency. 1985f. *Hazard Evaluation Division, Standard Evaluation Procedure: Acute toxicity test for estarine and marine organisms (mollusc 96-hour flow-through shell deposition study)*. EPA 540/9-85-011. Office of Pesticides Programs, Washington, D.C.

Environmental Protection Agency. 1988. *Recommendations for and documentation of biological values for use in risk assessment*. PB 179874, EPA 600/6-87/008. Cincinnati, Ohio.

Environmental Protection Agency. 1994. *Pesticide reregistration rejection rate analysis: Ecological effects*. EPA 738-R-94-035. Office of Pesticides Programs, Washington, D.C.

Environmental Protection Agency. 1996a. *Background—Nontarget Plant Testing*. Ecological Effects Test Guidelines, OPPTS 850.4000. EPA 712-C-96-151. Washington, D.C.
Environmental Protection Agency. 1996b. *Seedling Emergence, Tier II*. Ecological Effects Test Guidelines, OPPTS 850.4225. Code EPA 172-C-96-363. Washington, D.C.

Environmental Protection Agency. 1999a. *Bacillus subtilis* GBO3 (129068). Fiche technique de l'EPA. [En ligne]
http://www.epa.gov/pesticides/biopesticides/ingredients/factsheets/factsheet_129068.htm. (page consultée le 20 octobre 2006).

Environmental Protection Agency. 1999b. *Bacillus subtilis* MBI 600 (129082). Fiche technique de l'EPA. [En ligne]
http://www.epa.gov/pesticides/biopesticides/ingredients/factsheets/factsheet_129082.htm (page consultée le 20 octobre 2006).

European and Mediterranean Plant Protection Organization. 1997. *Guidelines for the Efficacy Evaluation of Plant Protection Products*, volume 2, Fungicides and Bactericides. p. 34-37, 41-44.

Fletcher, J.S., J.E. Nellessen et T.G. Pfleeger. 1994. Literature review and evaluation of the EPA food-chain (Kenaga) nomogram, an instrument for estimating pesticide residues on plants. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 13:1 383-1 391.

Goring, C.A.I., D.A. Laskowski, J.H. Hamaker et R.W. Meikle. 1975. Principles of pesticide degradation in soil. *In* : Haque, R. et V.H. Freed (éds). *Environmental Dynamics of Pesticides*. Plenum Press, New York, N.Y. p. 135-172.

Harris, L.E. 1975. *Guide for Estimating Toxic Residues in Animal Feeds or Diets*. EPA/540/9-75-019 (n° de référence NTIS : PB 243 748). EPA, Washington, D.C.

Hoerger, F. et E.E. Kenaga. 1972. Pesticide residues on plants: correlation of representative data as basis for estimation of their magnitude in the environment. *In* : Coulston, F. et F. Korte (éds). *Environmental Quality and Safety - Global aspects of chemistry, toxicology and technology as applied to the environment*, Volume II. Thieme, Stuttgart, and Academic Press, New York. p. 9-28.

Kenaga E.E. 1973. Factors to be considered in the evaluation of the toxicity of pesticides to birds in their environment. *In* : Coulston, F. et F. Korte (éds). *Environmental Quality and Safety - Global aspects of chemistry, toxicology and technology as applied to the environment*, Volume II. Thieme, Stuttgart, and Academic Press, New York. p. 166-181.

Manitoba Agriculture, Food and Rural Initiatives. 2003. Pest Management - Plant Disease, 2001: Dealing with Fusarium Head Blight.

McCall, J.P., D.A. Laskowski, R.L. Swann et H.J. Dishburger. 1981. Measurement of sorption coefficients of organic chemicals and their use in environmental fate analysis. *In* : Test protocols for environmental fate and movement of toxicants. Association of Official Environmental. Chemists, 94e réunion annuelle, Washington, D.C. 21-22 octobre 1980. p. 89-109.

McEwen, F.L. et G.R. Stephenson. 1979. *The Use and Significance of Pesticides in the Environment*. John Wiley and Sons Inc., Toronto. 282 p.

Miller, W.E., J.C. Green et T. Shiroyama. 1978. The *Selenastrum capricornutum* Printz algal assay bottle test. EPA-600/9-78-018. EPA, Washington, D.C. p. 17-18.

Schisler, D.A. 2003. Greenhouse and Field Evaluation of Biological Control of Fusarium Head Blight on Durham Wheat. *Plant Disease*. 86:1 350-1 356.

Spector, W.S. 1956. *Handbook of Biological Data*. W.B. Saunders, Philadelphie, Pennsylvanie. p. 78, 187.

Tenuta, A. 2003. Integrated Fusarium Head Blight Management: Employing all the Tools. *In* : Clear, R. (éd.). Third Canadian Workshop on Fusarium Head Blight, 9-12 décembre 2003. p. 114-115. [En ligne] http://grainscanada.gc.ca/Cdngrain/fusarium/workshop/2003/3rdCWFHB-2003.pdf. (page consultée le 20 octobre 2006).

Urban, D.J. et N.J. Cook. 1986. *Hazard Evaluation Division, Standard Evaluation Procedure: Ecological Risk Assessment*. EPA 540/9-85-001. Washington, D.C. 96 p.

United States Food and Drug Administration. 1993. Pesticide Analytical Manual, Volume I: Multiresidue Methods, 3e édition. Publié par le National Technical Information Service. Springfield, Virginia.